

**This Page Is Inserted by IFW Operations
and is not a part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- **BLACK BORDERS**
- **TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- **FADED TEXT**
- **ILLEGIBLE TEXT**
- **SKEWED/SLANTED IMAGES**
- **COLORED PHOTOS**
- **BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS**
- **GRAY SCALE DOCUMENTS**

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

**As rescanning documents *will not* correct images,
please do not report the images to the
Image Problem Mailbox.**

(1)

(1)

(19)日本国特許庁 (JP)

(12) 公開特許公報 (A)

(11)特許出願公開番号

特開平5-202085

(43)公開日 平成5年(1993)8月10日

(51)Int.Cl. ⁵	識別記号	府内整理番号	F I	技術表示箇所
C 07 H 15/04	E			
A 61 K 9/00	F 7329-4C			
9/127	C 7329-4C			
	D 7329-4C			
47/26	D 7433-4C			

審査請求 未請求 請求項の数9(全114頁) 最終頁に続く

(21)出願番号	特願平4-232879
(22)出願日	平成4年(1992)8月7日
(31)優先権主張番号	特願平3-222214
(32)優先日	平3(1991)8月7日
(33)優先権主張国	日本 (JP)

(71)出願人	390031462 株式会社ディ・ディ・エス研究所 東京都千代田区三番町26番地
(72)発明者	山田 治民 埼玉県蓮田市大字閏戸2074-47
(72)発明者	三好 詩郎 静岡県三島市安久206-1 田村ハイツ5号
(72)発明者	東 邦雄 千葉県八千代市大和田新田1073-18
(72)発明者	中林 晴 神奈川県川崎市宮前区宮崎74-7
(74)代理人	弁理士 川口 義雄 (外2名)

最終頁に続く

(54)【発明の名称】 ベプチド骨格を有する分枝鎖型糖複合体及び微粒子キャリヤー

(57)【要約】

【構成】 一般式(I)によって示されるベプチド骨格
 $(X^1, \dots, X^{n+1})_n (AA)_m Y$ ここに、 $n = 0, 1$ 又は 2 であり、(AA)は単結合、アミノ酸残基又はジペプチド残基であり、 X^1, \dots, X^{n+1} は、それぞれ、(AA)_mの中のカルボニル基に結合している $-OR^1$ 基又は $-NHR^2$ 基或いは(AA)中のオキシ基に結合している $-R$ 基を表わし、Yは

を有する分枝鎖型糖複合体及びこれを配合してなる微粒子キャリヤー。

.....(I)

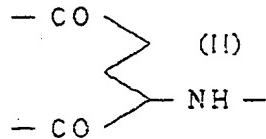
(AA)_m中のアミノ基に結合している水素原子、t-Bocなどを表わす。

【効果】 微小循環性が改善され、臓器指向性が顕著に優れた薬物送達系が提供される。

【特許請求の範囲】

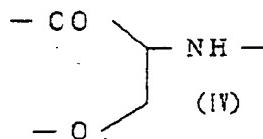
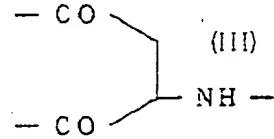
【請求項1】 下記一般式(I)によって示されるペプチド骨格を有する分枝鎖型糖複合体。

式(I)中、nは0、1及び2のいずれかの整数を表し、(AA)_nは、n=0のときは1個の単結合を表し、n=1のときは下記式(II)、(III)及び(IV)の



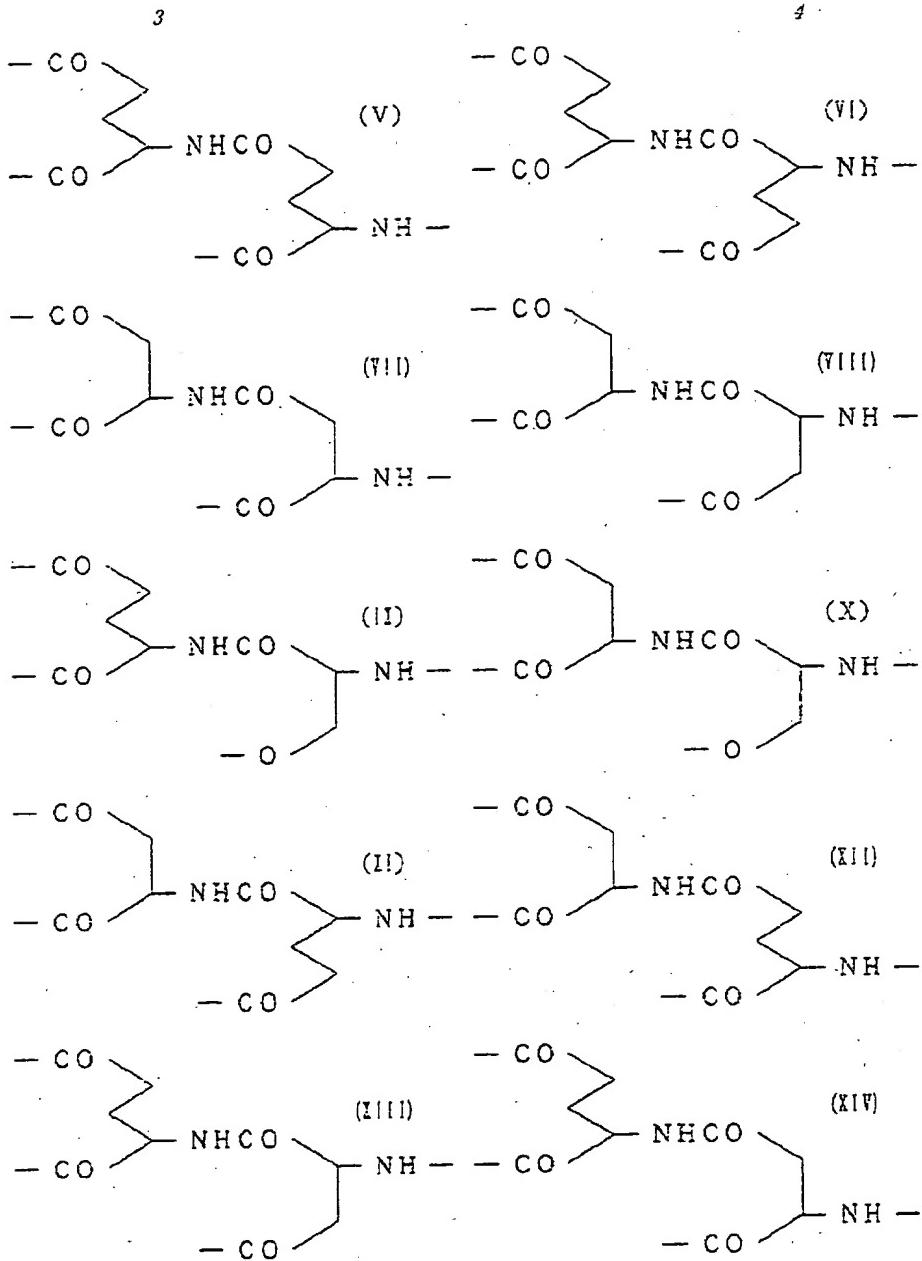
(I)
いずれかのアミノ酸残基を表し、そして

【化1】

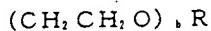
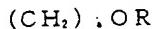


【化2】

n=2のときは下記式(V)～(XIV)のいずれかのジペプチド残基を表す。



式(I)中、 X^1 、…、及び $X^{n'}$ は、それぞれ、(A A)中のカルボニル基に結合している $-OR^1$ 基及び $-NHR^2$ 基のいずれかを又は(A A)中のオキシ基に結合している-R基を表し、ここで R^1 は水素原子、アルカリ金属、炭素数1~3のアルキル基、及びベンジ



式(XV)においてaは1~10の整数を、そして式(XVI)においてbは1~8の整数を表す。式(I)中、 $(X^1$ 、…、 $X^{n'}$)は、nの数に応じて結合基の個数が定まり、その結合基は()内に示されるものであることを意味する。なお、その結合基の中の少なくとも1つは-R基又は-NHR²基であり、-NHR²基である場合にはそのR²は上記の式(XV)及び式(XVI)のいずれかである。式(I)中、Yは(A A)中のアミノ

ル基のいずれかを表し、R²は水素原子、下記式(XV)及び下記式(XVI)のいずれかを表し、そしてRはアセチル基で保護された又は保護されていないグリコシル基を表す。

(XV)

(XVI)

基に結合している水素原子、ベンジルオキシカルボニル基、 α -ブロトキシカルボニル基及び直鎖又は分枝鎖のアルキルカルボニル基(アルキル鎖中にエーテル結合及び/又は酸アミド結合を含んでもよい)のいずれかを表す。

【請求項2】 (A A)が式(II)、(IV)、(V)及び(IX)のいずれかである請求項1記載のペプチド骨格を有する分枝鎖型糖複合体。

5

【請求項3】 RがD-マンノシル、D-ガラクトシル、N-アセチル-D-ガラクトサミニル、L-フコシル及びラクトシルのいずれかである請求項1又は2記載のペプチド骨格を有する分枝鎖型糖複合体。

【請求項4】 RがD-リボシルである請求項1又は2記載のペプチド骨格を有する分枝鎖型糖複合体。

【請求項5】 Yがパルミトイyl基、ベンジルオキシカルボニル基及び α -ブロトキシカルボニル基のいずれかである請求項1～4のいずれかに記載のペプチド骨格を有する分枝鎖型糖複合体。

【請求項6】 Yが分子中に2個のアルキル基を有する化合物残基である請求項1～4のいずれかに記載のペプチド骨格を有する分枝鎖型糖複合体。

【請求項7】 aが1～6の整数である請求項1～6のいずれかに記載のペプチド骨格を有する分枝鎖型糖複合体。

【請求項8】 bが1～4の整数である請求項1～7のいずれかに記載のペプチド骨格を有する分枝鎖型糖複合体。

【請求項9】 請求項1～8のいずれかに記載のペプチド骨格を有する分枝鎖型糖複合体を構成成分として含有する微粒子キャリヤー。
20

【発明の詳細な説明】

【0001】

【産業上の利用分野】 本発明は、ペプチド骨格を有する新規な物質である分枝鎖型糖複合体及び該複合体を原材料として使用した微粒子キャリヤーに関する。この微粒子キャリヤーは優れた臓器指向性を有する。

【0002】

【従来の技術】 生体に投与された薬物を必要な組織に必要な時に必要な量だけ送達し、有効な薬物治療を行なうドラッグデリバリーシステムの1つの手段として、リポソームやリビッドマイクロスフェアなどの微粒子キャリヤーを利用することは一般にすでに公知である。しかしながら、これら微粒子キャリヤーが血管内に投与された場合には、肝臓、ひ臓等に代表される細網内皮系に捕捉され易く、従って薬物放出をコントロールする徐放性製剤や標的組織への薬物送達を目指すターゲティング型製剤への利用においてはなお問題があることもよく知られているところである。

【0003】 従来からリポソームの微小循環性の改善、すなわちリポソームを末梢毛細血管に循環しやすくするための工夫については種々の試みがなされてきた。例えば、下記文献1)～9)に示されるごとくである。

【0004】

1) Biochem. Pharmacol., 32, 609(1983)

2) Biochim. Biophys. Acta., 839, 1(1985)

3) J. Pharmacol. Exp. Therap., 226, 539(1983)

4) Biochim. Biophys. Acta., 981, 27(1989)

5) 「第9回生体膜と薬物の相互作用シンポジウム講

50

演集」 p. 193(東京1986)

6) Chem. Pharm. Bull., 36, 4187(1988)

7) Chem. Lett., pp. 1781(1988)

8) J. Appl. Biochem., 121-125(1982)

9) 「脳神経」 39(8): 783-788(1987)

文献1) 及び2) にはリポソームにそれぞれコレステロールおよび相転移温度の高い脂質を添加することが記載されており、また文献3) にはリポソームのサイズを小さくすることにより微小循環性を増加した例が示されている。文献4) には細胞膜由来の糖脂質であるガングリオシドGM₁を、また文献5) にはヒト赤血球由来の糖蛋白質であるグリコホリンを、更に文献6) には血清蛋白質であるフェツイン由来の糖蛋白質をそれぞれリポソーム膜内に再構成したことが記載されており、4) 及び5) では微小循環性を改善したと述べられている。文献7) にはブルランやアミロベクチン等の多糖体にコレステロール残基と共にシアル酸を結合してリポソーム膜成分として使用したことが述べられている。文献8) 及び9) にはリポソーム膜にスルファチドを挿入してそれぞれ血液脳関門の通過及びヒトGlioma細胞への取り込みに成功したことが述べられている。

【0005】 他方、臓器には固有の蛋白レクチンの存在することが知られており、この蛋白は糖との結合サイトを有し、しかも結合する糖の種類は臓器毎に異なることから、糖を末端に持つリガンドに対するレセプターとして機能することが期待される。即ち、薬物運搬技術において特定の臓器の認識のための手がかりとなることが期待される。

【0006】 レセプターとこれに対する糖を末端に持つリガンドとの関係については例えば下記文献10)～12) があり、また技術的な応用の例としては例えば下記文献13)～14) がある。

【0007】

10) Biochemistry, 23, 4255-4261(1981)

11) 1989 Carbohydrate recognition in cellular junction.

Wiley, Chichester (Ciba Foundation Symposium 145)

p. 80-95

12) Carbohydrate Research, 198, 235-246(1990)

13) 特開昭57-181095

14) 特開平2-288891

10)～12) ではペプチドを骨格としてこれに糖を末端にクラスター化した合成リガンドを用意し、これとレセプターとの親和性から所謂クラスター効果の存在を認めている。13) では合成リガンド、すなわち糖ペプチドに薬物を結合し、薬物の選択的な運搬を意図する技術が示されている。14) も同様な技術を開示しているが、特に糖をトリス基に結合することによって糖密度を高める点に特徴がある。

【0008】

7

【発明が解決しようとする課題】本発明の目的は、微小循環性が改善され、臓器指向性において顕著に優れた微粒子キャリヤーを提供することにある。

【0009】

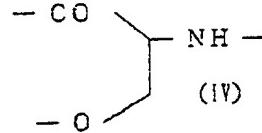
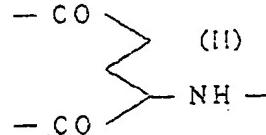
【課題を解決するための手段】本発明者は、上記課題を解決すべく鋭意研究の結果、糖を末端にクラスター化した合成リガンドを微粒子キャリヤーに被覆し、これを薬物運搬のための担体として使用すると顕著な臓器指向性の示されることを見出し、換言すれば、合成リガンドを微粒子キャリヤーに被覆するためには合成リガンドに適

(X¹, …, Xⁿ) (AA), Y

式(1)においてはnは0, 1, 2のいずれかの整数を表す。

【0013】 (AA)_nは、nが0のときは単結合であり、nが1のときはアミノ酸残基であり、nが2のときはジペプチド残基であるが、本発明においてはこれらを総称してペプチド骨格と呼ぶことにする。

【0014】これを化学構造式をもって具体的に示せば、以下のごとくである。



また、nが2のときは下記式(V)～(XIV)のいずれかを示す。いずれも2個のアミノ酸が以下のごとく結合したジペプチド残基である。

切な化学修飾を加えることが必要であり、具体的にはペプチド骨格を有する分枝鎖型糖脂質複合体新規物質を得て、かつこれを被覆した微粒子キャリヤーはこれを被覆しない微粒子キャリヤーそれ自体とは異なり、優れた臓器指向性を示すことを見出し、本発明を完成するに至った。

【0010】以下、本発明を詳細に説明する。

【0011】本発明の物質は下記(I)によって示されるペプチド骨格を有する分枝鎖型糖複合体である。

【0012】

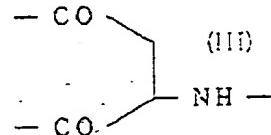
(I)

【0015】まず、nが0のときは1個の単結合を示す。

【0016】nが1のときは下記式(II)、(III)、(IV)のいずれかを示す。(II)はグルタミン酸、(II)Iはアスパラギン酸、(IV)はセリンにそれぞれ由来するアミノ酸残基である。

【0017】

【化3】

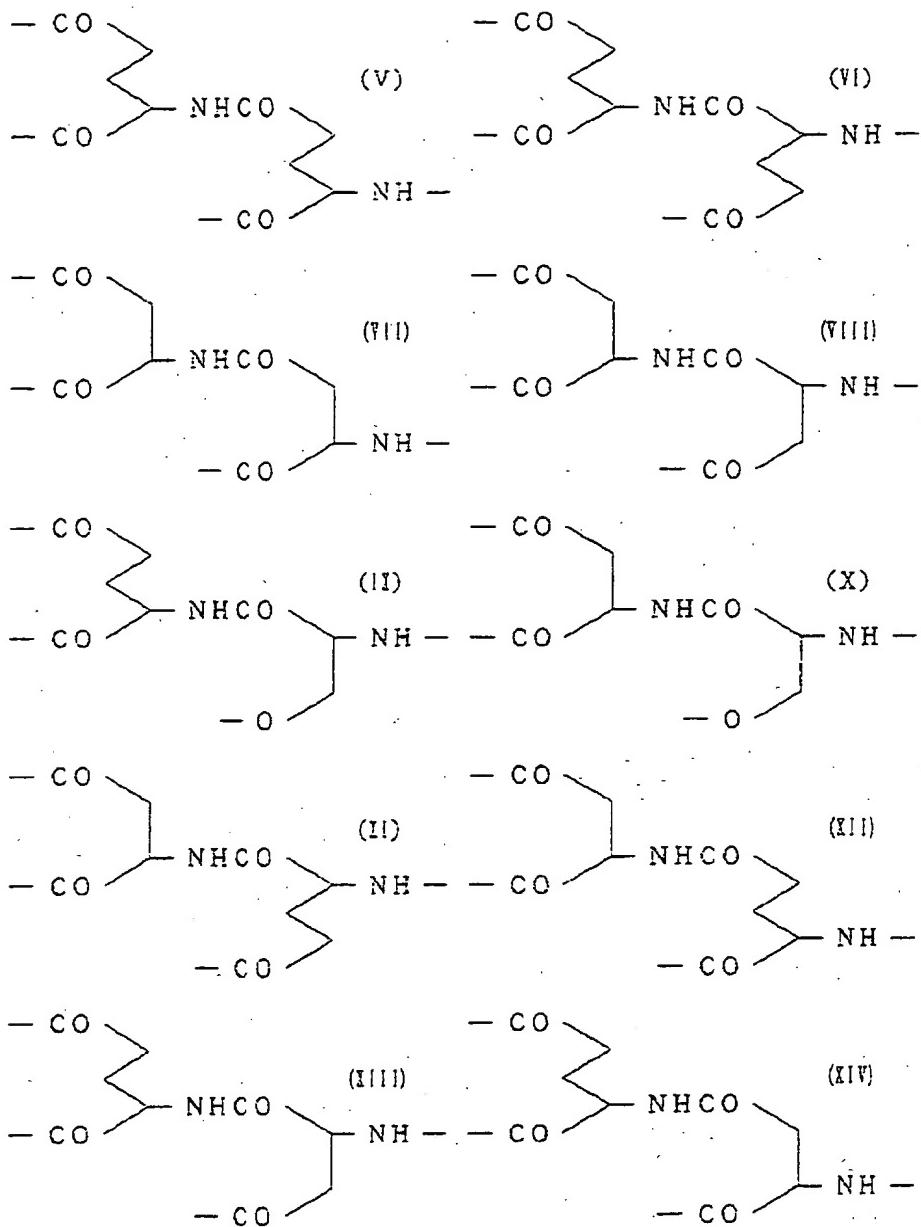


【0018】

【化4】

20

9



10

ジペプチド残基について付言すると、(V) 及び (VI) は2個のグルタミン酸に由来し、(V) は α -アミノ基と γ -カルボキシル基との酸アミド結合により、(VI) は α -アミノ基と α -カルボキシル基との酸アミド結合によりそれぞれ構成される；(VII)及び(VIII) は2個のアスパラギン酸に由来し、(VII)は α -アミノ基と β -カルボキシル基との酸アミド結合により、(VIII) は α -アミノ基と α -カルボキシル基との酸アミド結合によりそれぞれ構成される；(IX) はグルタミン酸とセリンに由来し、また(X) はアスパラギン酸とセリンに由来し、それぞれグルタミン酸およびアスパラギン酸の α -アミノ基とセリンの α -カルボキシル基との酸アミド結合により構成される；(XI) 及び(XII) はアスパラギン酸とグルタミン酸に由来し、(XI) はアスパラギン酸の α -アミノ基とグルタミン酸の α -カルボキシル基と

の、また(XII) は同じくグルタミン酸の γ -カルボキシル基とのそれぞれ酸アミド結合により構成される；(XI) 及び(XII) はグルタミン酸とアスパラギン酸に由来し、(XIII) はグルタミン酸の α -アミノ基とアスパラギン酸の α -カルボキシル基との、また(XIV) は同じくアスパラギン酸の β -カルボキシル基とのそれぞれ酸アミド結合により構成される。

【0019】これらの残基(AA) 中で、(II)、(IV)、(V) 及び(IX) はこれらへの糖鎖の導入が容易である点で特に好ましいペプチド骨格である。

10

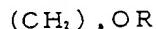
【0020】式(I) 中の X^1, \dots, X^{n+1} 及びYはペプチド骨格(AA) に結合する結合基を表しており、式(I) における (X^1, \dots, X^{n+1}) の部分は結合基の個数がnの数に応じて定まり、その結合基は() 内に示されるものであることを意味している。なお、

11

() 内に示される結合基の中の少なくとも1つは下記に定義されるような $-R'$ 基または $-NHR'$ 基でなければならず、 $-NHR'$ 基である場合にはその R' は下記の式 (XV) 又は式 (XVI) のいずれかでなければならない。

【0021】詳述すれば、 n が0のときは式 (I) は1個の結合基 X^1 が単結合を介して結合基 Y に結合していることを示しており、この場合に X^1 は $-NHR'$ 基である。

【0022】 n が1又は2のときの (AA) は結合手としてカルボニル基、オキシド基、アミド基を持ってい



式 (XV) において a は1~10の整数、好ましくは1~6の整数、そして式 (XVI) において b は1~8の整数、好ましくは1~4の整数を表している。また、グリコシル基の例としてはD-マンノシル、D-ガラクトシル、N-アセチル-D-ガラクトサミニル、L-フコシル、ラクトシル、D-リボシル等を挙げることができるが、これらに限定されるものではない。

【0024】他方、結合基 Y は (AA) 中のアミド基にのみ結合し、水素原子、ベンジルオキシカルボニル基、t-ブトキシカルボニル基又は直鎖若しくは分枝鎖のアルキルカルボニル基（アルキル鎖中にエーテル結合および/または酸アミド結合を含んでもよい）を表して

10
10

るが、式 (I) 中の結合基 X^1, \dots, X^{n-1} は (AA)

中のカルボニル基又はオキシド基にのみ結合し、ただしカルボニル基に結合するときは $-OR'$ 基又は $-NH$ R' 基であり、またオキシド基に結合するときは $-R$ 基でなければならない。ここで、 R' は水素原子、アルカリ金属、炭素数1~3のアルキル基、ベンジル基を表し、 R は水素原子又は下記の式 (XV) 又は式 (XVI) を表し、 R はアセチル基で保護された又は保護されていないグリコシル基を表している。

【0023】

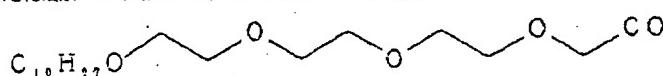
(XV)

(XVI)

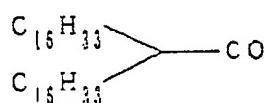
いる。直鎖のアルキルカルボニル基としては例えばパルミトイル基を、アルキル鎖中にエーテル結合を含む直鎖のアルキルカルボキニル基としては例えば下記式 (XVI I) を、分枝鎖のアルキルカルボキニル基としては例えば下記式 (XVIII) を、アルキル鎖中にエーテル結合を含む分枝鎖のアルキルカルボキニル基としては例えば下記式 (XIX) を、同じくアルキル鎖中にエーテル結合および酸アミド結合を含む分枝鎖のアルキルカルボキニル基として下記式 (XX) を、それぞれ、挙げることができる。

20
20
20
【0025】

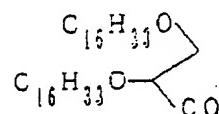
【化5】



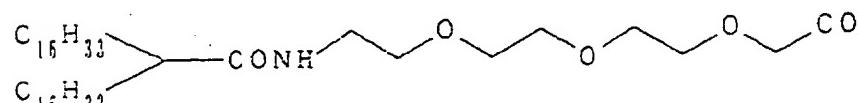
(XVII)



(XVIII)



(XIX)



(XX)

本発明物質の製造は、後記実施例によって知られるごとく目標物質の化学構造式に応じて適宜に合成工程をアレンジして行なえばよいが、一般的な例を示せば次のと

くである。

【0026】前記式 (I) において (AA) がアミノ酸残基の場合は、まず、本発明に係るアミノ酸のアミノ基

13

を保護しておいて該アミノ酸の遊離カルボン酸にヒドロキシサクシンイミドと脱水縮合剤の存在下で結合基Xの糖鎖アミンを反応させる。なお、糖鎖アミンの糖の水酸基は予めアセチル基で保護して使用する。次に、例えば還元してアミノ基の保護基を除去し、その結果生成する遊離アミンにヒドロキシサクシンイミドと脱水縮合剤の存在下で結合基Yに対応する脂質カルボン酸を反応させる。

【0027】前記式(I)において(AA)_nがジペプチド残基の場合は、前記遊離アミンに、アミノ基の保護された遊離カルボキシル基を1個持つ別の本発明に係るアミノ酸を反応させ、その後に還元してアミノ基の保護基を除去し、その結果生成する遊離アミンに前記と同様にして結合基Yに対応する所定の脂質カルボン酸を反応させる。又は、本発明に係るジペプチドのアミノ基を保護しておいて該ジペプチドの遊離カルボキシル基にヒドロキシサクシンイミドと脱水縮合剤の存在下で結合基Xに対応する糖鎖アミンを反応させ、その後に還元してアミノ基の保護基を除去し、その結果生成する遊離アミンに前記と同様にして結合基Yに対応する脂質カルボン酸を反応させてもよい。

【0028】いずれの場合も、最後に必要に応じてメタノール中でナトリウムメチラートを反応せしめて糖の水酸基からアセチル基を除去すればよい。

【0029】糖鎖アミンは、ヒドロキシアルキルハライド又はヒドロキシポリオキシエチレンハライドを出発物質としてそのヒドロキシ基をグリコシル化し、他方ナトリウムアジドを反応せしめてハライドをアジドに換え、最後に還元して用意することができる。

【0030】このようにして製造される本発明物質はR値、[α]D値、NMR値、IR値等の物性値を適宜に組合せて同定することができる。

【0031】本発明の微粒子キャリヤーは前記式(I)によって示される新規物質の、ペプチド骨格を有する分枝鎖型糖複合体を配合して得られる微粒子キャリヤーであって、該物質の特定の性質を専ら利用する物である。

【0032】本発明微粒子キャリヤーは具体的にはリボソーム、リビッドマイクロスフェア、ミセル、エマルジョンを挙げることができる。これらキャリヤーの調製はそれぞれ從来公知の方法に従って行えばよく、基本的には本発明物質を両親媒性物質である他の膜成分と共に溶媒に溶解または分散して混合する。

【0033】例えばリボソームの場合には、ホスファジルコリン、スフィンゴミエリン、ホスファチジルエタノールアミン等のリン脂質やジアルキル型合成界面活性剤等の膜成分物質と本発明物質とを予め混合し、これを公知の方法(Ann. Rev. Biophys. Bioeng., 9, 467 (1980))に従いリボソームの水分散液を調製する。かかるリボソームは膜安定化剤としてコレステロール等のステロール類、ジアルキルリン酸、ステアリルアミン等の荷電物質およ

10

14

びトコフェロール等の酸化防止剤を含んでいてもよい。

【0034】リビッドマイクロフェアの場合には、ホスファチジルコリンと本発明物質とを予め混合し、これに大豆油を加えて公知のリビッドマイクロスフェアの調製方法に従い処理することにより目的のリビッドマイクロスフェアを得ることができる。

【0035】ミセルの場合には、ポリオキシソルビタン脂肪酸エステル、脂肪酸ナトリウム、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油等の界面活性剤と本発明物質とを予め混合し、公知のミセルの調製方法に従い処理することにより目的のミセルを製造することができる。

【0036】エマルジョンの場合には、ポリオキシソルビタン脂肪酸エステル、脂肪酸ナトリウム、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油等の界面活性剤と本発明物質とを予め混合し、これに大豆油等の油脂を加えて公知のエマルジョンの調製方法に従い処理することにより目的のエマルジョンを製造することができる。

【0037】上記のようにして製造される微粒子キャリヤーにおいて本発明物質が全脂質膜成分に対して占める割合は約1/40モル比以上、好ましくは1/20モル比以上とするのが望ましい。

【0038】かかる微粒子キャリヤーが保持しうる薬物には特に制限はなく、水溶性薬物でも脂溶性薬物でもよく、例えはシトシンアラビノシド、ダウノルビシン、メトトレキセートに代表される制癌剤、ベニシリンGに代表される抗生物質、インシュリン、インターフェロン、組織プラスミノーゲンアクチベータに代表される生理活性物質などを挙げることができる。

【0039】

【作用】後記実験例によって示される如く、全部又は一部の構成成分として本発明物質を配合して調製される微粒子キャリヤーは微小循環性が改善され、臓器指向性が優れたものとなる。すなわち、本発明物質を配合した本発明微粒子キャリヤーは標的細胞に良好に取込まれる性質があり、従って優れた薬物運搬担体としての作用を有する。

【0040】

【実施例】以下、実施例により本発明を更に具体的に説明する。

【0041】なお、実施例中の略記として、p-TsO_Hはp-トルエンスルホン酸を、NEt₃はトリエチルアミンを、Bocはブトキシカルボニルを、HO-Suはヒドロキシコハク酸イミドを、Palはパルミトイylを、Bnはベンジルを、DCCはジシクロヘキシリカルボジイミドを、そしてTFAはトリフルオロ酢酸を表す。

【0042】実施例1 (アセチルガラクトサミン系誘導体の合成)

本実施例における反応式を図1a乃至図1cに示す。

【0043】なお、本実施例において、旋光度はすべて

20

30

40

50

15

Perkin-Elmer Model 241 MC polarimeter を使用し、23℃で測定した。シリカゲルカラムクロマトグラフィーは、半井Silica gel 60を、そしてTLCプレートはSilica Gel F₂₅₄ (Merck, Darmstadt)を使用した。IRスペクトルは270-30 Hitachi IR Spectrometerにて測定し、¹H-NMRはJNM-GSX270を、そして質量分析はHitachi M-80Aを使用して測定した。

【0044】(a) 化合物102 及び103 の合成

ガラクトサミン塩酸塩101 (Σ社) 30gをMeOH 560ml及びNEt₃ 38mlの混合溶媒に溶解し、室温にてAc₂O 250mlを滴下した。室温にて一晩反応後、溶媒を減圧留去した。ついで、ピリジン 300ml及びAc₂O 100mlを加え、室温にて一晩攪拌した。再び溶媒を減圧留去後、残渣を酢酸エチル溶液とし、水洗をし、さらに濃縮をした。

【0045】析出した結晶を濾取して、β-アセテート体102を5.76g得た。R_f=0.40 (CHCl₃, -MeOH 20:1)。

【0046】さらに濃縮をして析出したα-アセテート体103を濾取して 19.33g 得ることができた。R_f=0.43 (CHCl₃, -MeOH 20:1)。

【0047】また、母液はシリカゲルカラムクロマトグラフィー (50:1 CHCl₃, -MeOH) にて精製してα-アセテート体を更に 2.4g 得た。

【0048】β-アセテート体102

【α】_D+7.0° (C=0.2, CHCl₃)。

【0049】NMR: ¹H, δ (CDCl₃) 5.69 (d, 1H, J=8.8Hz), 5.38 (bd, 1H, J=3.2Hz), 5.36 (d, 1H, J=9.6Hz), 5.08 (dd, 1H, J=3.4, 11.2Hz), 4.46 (dt, 1H, J=9.6, 11.2Hz), 4.18 (dd, 1H, J=5.96, 11.5Hz), 4.11 (dd, 1H, J=5.96, 11.5Hz), 4.02 (bt, 1H, J=6.42Hz)。

【0050】α-アセテート体103

【α】_D+87.70°C (C=0.2, CHCl₃)。

【0051】NMR: ¹H, δ (CDCl₃) 6.22 (d, 1H, J=3.6Hz), 5.43 (bd, 1H, J=3.2Hz), 5.39 (d, 1H, J=9.5Hz), 5.23 (dd, 1H, J=3.2, 11.5Hz), 4.73 (ddd, 1H, J=11.5, 9.5, 3.66Hz), 4.24 (bt, 1H, J=6.6Hz), 4.12 (dd, J=6.84, 11.2Hz), 4.07 (dd, 1H, J=6.6, 11.2Hz)。

【0052】(b) オキサゾリン化合物104 の合成

1) β-アセテート体102を3.768g、1,2-dichloroethane 49mlに溶解し、室温にてTMSOTf (トリメチルシリルトリフリート) 1.87mlを滴下した。同温度にて2.5時間反応後、NEt₃を2倍当量加えたあと溶媒を留去してオキサゾリン104を定量的に得た。R_f=0.56 (CHCl₃, -MeOH 20:1)。

【0053】2) α-アセテート体103を7.97g、1,2-dichloroethane 100mlに溶解し、室温にてTMSOTf 3.89mlを滴下した。同温度にて一晩、ついで50°Cにて9.5時間反応後、NEt₃を2倍当量加えたあと溶媒を留去了した。シリカゲルカラムクロマトグラフィー (2000:

10

16

5:20 CHCl₃, -MeOH-NEt₃) にて精製して同じくオキサゾリン104を5.4g得た。

【0054】[α]_D+101.2° (C=0.5, CHCl₃)。

【0055】NMR: ¹H, δ (CDCl₃) 6.00 (d, 1H, J=6.8Hz), 5.47 (t, 1H, J=3.0Hz), 4.91 (dd, 1H, J=3.4, 7.6Hz), 4.25 (dt, 1H, J=2.7, 6.8Hz), 4.20 (dd, 1H, J=6.84, 1.2Hz), 4.11 (dd, 1H, J=5.8, 11.2Hz), 4.00 (bt, 1H, J=6.4Hz)。

【0056】(c) グリコシド体105 の合成

前項(b)の1)で得られたオキサゾリン3.16gおよび6-chlorohexanol 2.2mlを1,2-dichloroethane 30mlに溶解し、M.S.4A (Molecular Sieves 4A) 存在下、50°CにてTMSOTf 1.9mlを滴下した。室温にて一晩攪拌して反応させたあと、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (P_hCH₃-AcOEt 1:1) にて精製してクロルグリコシド体を4.01g得た。R_f=0.34 (CHCl₃, -MeOH 20:1)。

【0057】[α]_D-14.9° (C=0.95, CHCl₃)。

【0058】NMR: ¹H, δ (CDCl₃) 5.33 (m, 1H), 5.05 (dd, 1H, J=3.4, 11.2Hz), 4.55 (d, 1H, J=8.5Hz), 3.55 (t, 2H, J=6.8Hz), 2.14, 2.02, 1.95, 1.92。

【0059】ついで、前記クロルグリコシド体をDMF溶液とし、Na₂N₃を2倍当量加え、50°Cにて一晩攪拌した。酢酸エチルを加え、水洗を4度したあと、溶媒を留去してグリコシド体105を3.44g得た。R_f値はクロルグリコシド体と同一 (CHCl₃, -MeOH 20:1) であった。

【0060】[α]_D-15.8° (C=0.97, CHCl₃)。

【0061】NMR: ¹H, δ (CDCl₃) 5.33 (m, 1H), 5.05 (dd, 1H, J=3.4, 11.2Hz), 4.54 (d, 1H, J=8.3Hz), 4.16 (dd, 1H, J=6.6, 11.0Hz), 4.11 (dd, 1H, J=6.6, 11.0Hz), 4.07 (dd, 1H, J=8.31, 11.2Hz), 4.00 (dt, 1H, J=0.98, 6.4Hz), 3.85 (dt, 1H, J=6.1, 9.8Hz), 3.51 (dt, 1H, J=6.4, 9.5Hz), 2.14, 2.02, 1.65, 1.92。

【0062】(d) アミン体106 の合成

アジト体105を1.90g及びT_sOH·H₂O 836mgをEtOH 20mlに溶解し、Lindlar触媒 (N.E. CHEMCAT) 2.0gを加え、1時間水添した。

【0063】触媒を濾去後、溶媒を留去してアミン体106を得た。

【0064】(e) 化合物107 の合成

Carbobenzoxy-L-glutamic acid 1.45 g、HOSu 1.38 g 及びDCC 2.30 g をCH₂CNに溶解し、室温で30分間攪拌した。析出したウレアを濾去後、溶媒を留去して活性エステル体を2.80g得た。このうちの460mgとアミン体106 (2mmol相当) をCH₂CN中で混合し、NEt₃:0.7mlを加え、室温で0.5時間反応させた。

【0065】CH₂CNを留去後、CHCl₃溶液とし、水洗した。次に、AcOEtを加え、析出した寒天様沈殿物を濾取し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー

50

一にかけ精製した。R_f 0.59 (CHCl₃, -MeOH 10 : 1)。

【0066】 [α]_D -11.5° (C=0.75, CHCl₃)。

【0067】 NMR: ¹H, δ (CDCl₃) 7.35 (m, 5H), 5.33 (m, 2H), 4.55 (d, 1H, J=8.3Hz), 4.15 (dd, 2H), 4.11 (dd, 2H), 4.00 (bt, 2H, J=6.6Hz), 3.84 (dt, 2H, J=5.7, 6.2Hz), 3.50 (dt, 2H, J=6.6, 6.4Hz), 2.13, 2.02, 1.94, 1.91。

【0068】 ついで、脱ベンジル化してp-トルエンスルホン酸塩107を得た。

【0069】 (f) 化合物113の合成

L-Glutamic acid α, γ-di-benzyl ester p-toluenesulfonate およびt-Butoxycarbonyl-L-glutamic acid α-benzyl esterを常法により縮合したあと、脱ベンジル化してトリカルボン酸113を得た。

【0070】 NMR: ¹H, δ (CD₃OD) 4.41 (m, 1H), 4.10 (m, 1H), 1.40 (s, 9H)。

【0071】 (g) 化合物115の合成

トリカルボン酸113およびアミン体106を常法により縮合後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (20 : 1 CHCl₃, -MeOH) にかけて精製して化合物114を得た。R_f = 0.93 (CHCl₃, -MeOH 10 : 1)。

【0072】 [α]_D -6.90° (C=1.13, CHCl₃)。

【0073】 NMR: ¹H δ (CD₃OD) 5.32 (m, 3H), 5.06 (dd×2), 4.56 (d×3, 3H, J=8.5Hzほか), 4.25 (m, 1H), 2.14, 2.02, 1.95, 1.93, 1.44 (s, 9H)。

【0074】 ついで、脱アセチル化して化合物115を得た。R_f 0.68 (CHCl₃, -MeOH-H₂O 10 : 1 : 3)。

【0075】 NMR: ¹H, δ (DMSO) 4.23 (d, 1H, J=8.3Hz), 1.81 (s, 9H), 1.38 (s, 9H)。

【0076】 (h) 化合物116の合成

化合物114を脱Boc後、パルミチン酸活性エステルと反応させ、プレバラチブ薄層クロマトグラフィー (10 : 1 CHCl₃, -MeOH) にて精製して縮合体を得た。R_f = 0.56 (CHCl₃, -MeOH 10 : 1)。

【0077】 [α]_D -5.3° (C=0.3, CHCl₃)。

【0078】 NMR: ¹H, δ (CD₃OD) 5.33 (m, 3H), 5.07 (dd, 3H, J=2.9, 11.2Hzほか), 4.55 (d, 3H, J=8.3Hz), 4.28 (m, 2H), 4.16 (dd, 3H, J=6.8, 11.0Hz), 4.11 (dd, 3H, J=6.4, 11.2Hz), 4.07 (m, 3H), 4.01 (bt, 3H, J=6.6Hz), 2.14, 2.02, 1.94, 1.93, 0.90 (t, 3H, J=7.5Hz)。

【0079】 この縮合体を脱アセチル化して化合物116を得た。R_f = 0.81 (CHCl₃, -MeOH-H₂O 10 : 10 : 3)。

【0080】 NMR: ¹H, δ (DMSO) 4.22 (d, 3H, J=8.6Hz), 1.79 (s, 9H), 0.87 (t, 9H)。

【0081】 実施例2 (ガラクトース系誘導体の合成)
本実施例における反応式を図2a乃至図2qに示す。

【0082】 なお、本実施例における旋光度、シリカゲ

ルカラムクロマトグラフィー、TLCプレート、IRスペクトル、¹H-NMR及び質量分析に関する使用機器、測定条件などは実施例1におけると同じである。

【0083】 (a) 化合物203の合成

β-D-Galactose pentaacetate 201を100g及び2-bromoethanol 38.4gを乾燥塩化メチレン 900mlに溶かし、氷冷下BF₃·Et₂O 260mlを滴下した。室温で2時間半攪拌後、重曹水にあけ、水洗を2度したあと溶媒を留去した。イソプロピルエーテルにて結晶化してグリコシド体を63g(収率54%)を得た。R_f = 0.49 (PhCH₃, -AcOEt 2 : 1)。

【0084】 プロモエチルグリコシド体60gをN,N-ジメチルホルムアミド 200mlに溶かし、NaN₃ 32gを加え、室温にて一晩攪拌した。ついで、80°Cで2時間攪拌後、酢酸エチル200ml加えたあと固形物を濾去した。N,N-ジメチルホルムアミドを留去後残渣を酢酸エチル溶液とし、水洗を4度してアジドエチルグリコシド体202を定量的に得た。R_f = 0.4 (PhCH₃, -AcOEt 2 : 1)。

【0085】 アシド体4.17gとp-TsOH·H₂O 2.28gのエタノール溶液をリンドラー触媒 4.0gの存在下水添(45psi, 1.5h)して、アミン体203を得た。R_f = 0.18 (CHCl₃, -MeOH 20 : 1)。

【0086】 (b) 化合物206の合成

L-Glutamyl-L-glutamic acid 440mg及びNEt₃ 0.52mlのメタノール (8ml) 溶液にN-(benzyloxycarbonyloxy)succinimide 440mgの乾燥塩化メチレン溶液を加え、室温にて3時間攪拌した。溶媒を留去後、残渣をアセトニトリル溶液とし、これに化合物203の2.82g (5mmol) のアセトニトリル (30ml) 溶液、DCC 1.07g、NEt₃ 1.0ml及びHOsU 575mgを加え、室温にて一晩攪拌した。酢酸1.0mlを加えたあと溶媒を酢酸エチルに替え、水洗したのち、溶媒を留去してオイルを得た。シリカゲルカラムクロマトグラフィー (50 : 1 CHCl₃, -MeOH) にかけて化合物206を269mg(収率11%)を得た。

【0087】 [α]_D -8.6° (C=1.0, CHCl₃)。

【0088】 NMR: ¹H, δ (CDCl₃) 7.76, 7.12, 6.56, 6.41, 6.25, 7.35 (5H), 5.39 (m, 3H), 2.16, 2.15 × 2, 2.09, 2.07, 2.06, 2.048, 2.046, 2.043, 1.99, 1.989, 1.986。

【0089】 (c) 化合物207の合成

化合物206を64mg、10%Pd/C 60mg及びp-TsOH 20mgのエタノール (3ml) 溶液を一晩水添(45psi)してアミン体を定量的に得た。

【0090】 このアミン体のテトラヒドロフラン (2ml) 溶液に3-(4-hydroxyphenyl)-propionic acid N-hydroxysuccinimide ester 26mg及びNEt₃ 0.023mlを加え、室温にて一晩攪拌した。濃縮し、水洗後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (15 : 1 CHCl₃, -M

19

eOH)にかけてアミド体を得た。R_f=0.48 (CHCl₁, -MeOH 10:1)。

【0091】ついで、常法により脱アセチル化して化合物207を得た。R_f=0.31 (CHCl₁, -MeOH-H₂O 10:10:3)。

【0092】[α]_D-10.9° (C=0.34, MeOH)。

【0093】NMR: ¹H, δ (CD₃OD) 7.02 (d, 2H), 6.70 (d, 2H), 4.30 (m, 1H), 4.25 (m, 1H), 4.26 (d, 1H, J=7.6Hz), 4.25 (d, 1H, J=7.3Hz), 4.24 (d, 1H, J=7.6Hz)。

【0094】(d) 化合物209の合成

化合物208のジーア活性エステル体 (-OSu体) 0.9mmolとアミン体203(1.85mmol)をテトラヒドロフラン中、NEt₃存在下、室温で一晩反応させた。溶媒を酢酸エチルに替え、重曹水で洗净後シリカゲルカラムクロマトグラフィー(20:1 CHCl₁, -MeOH)にかけて化合物209を843mg得た。收率91%。R_f=0.61 (CHCl₁, -MeOH 10:1)。

【0095】[α]_D+0.21° (C=0.94, CDCl₃)。

【0096】NMR: ¹H, δ (CDCl₃) 7.35 (5H), 6.96, 6.25, 6.05, 4.50 (d, 2H, J=7.6Hz)。

【0097】(e) 化合物210の合成

化合物209(515mg, 0.5mmol)をエタノール(6ml)溶液とし、10%Pd/C及びp-TsOH存在下水添(45psi, 3.5h)してアミン体とした後、溶媒をテトラヒドロフランに替えた。これに3-(4-hydroxyphenyl)-propionic acid N-hydroxysuccinimide ester 0.8mmolを加え、NEt₃, 2mmol存在下室温で一晩攪拌反応させた。ついで溶媒を酢酸エチルに替え、水洗したのちシリカゲルカラムクロマトグラフィー(30:1 CHCl₁, -MeOH)にかけて380mgのオクタアセテート体を得た。收率73%。

【0098】このオクタアセテート体 300mgをNaOMeで処理して化合物210を 183mg得た。R_f=0.59 (CHCl₁, -MeOH-H₂O 10:10:3)。

【0099】[α]_D-12.6° (C=0.66, MeOH)。

【0100】NMR: ¹H, δ (MeOH) 7.03 (d, 2H), 6.70 (d, 2H), 4.25 (d, 1H, J=7.6Hz), 4.24 (d, 1H, J=7.6Hz)。

【0101】(f) 化合物212の合成

化合物209と同様にして、化合物208のD体(化合物211)を得(收率98%)、ついで水添してアミン体のトシレート塩である化合物212を得た。

【0102】(g) 化合物214の合成

1.69gの化合物213をDCC/HOSu法により2.82gの化合物203と縮合し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(50:1 CHCl₁, -MeOH)で精製するとベンジルエステル体が2.775g得られた。收率78%。R_f=0.52 (CHCl₁, -MeOH 40:1)。

【0103】[α]_D+2.4° (C=1.65, CH₃COCH₃)。

【0104】NMR: ¹H, δ (CDCl₃) 7.37 (5H), 6.46 (1H), 4.49 (d, 1H, J=7.8Hz), 1.44 (s, 9H)。

【0105】ついで、このベンジルエステル体を水添

10

(10%Pd/C, EtOH, 45psi, 2h)して化合物214を定量的に得た。R_f=0.34 (CHCl₁, -MeOH 10:1)。

【0106】(h) 化合物215の合成

1.07gの化合物212と620mgの化合物214とをDCC/HOSu法で縮合してシリカゲルカラムクロマトグラフィー(50:1 CHCl₁, -MeOH)で精製すると化合物215が867mg得られた。收率58%。R_f=0.54 (CHCl₁, -MeOH 10:1)。

【0107】[α]_D+2.8° (C=1.22, CH₂Cl₂)。

【0108】NMR: ¹H, δ (CDCl₃) 7.72, 7.45, 7.31, 6.32, 5.55, 4.55 (d, 1H, J=8.1Hz), 4.51 (d, 1H, J=7.8Hz), 1.43 (s, 9H)。

【0109】(i) 化合物216の合成

化合物215を150mg、NaOMeで処理して化合物216を定量的に得た。R_f=0.41 (CHCl₁, -MeOH-H₂O 10:10:3)。

【0110】[α]_D+5.9° (C=0.17, MeOH)。

【0111】NMR: ¹H, δ (CD₃OD) 4.30および4.26 (m, 1H), 4.26 (d, 1H, J=7.6Hz), 4.255 (d, 1H, J=7.1Hz)。

【0112】(j) 化合物217の合成

化合物215(200mg)をトリフルオロ酢酸2mlに溶解し、室温で1時間攪拌した。トリフルオロ酢酸を留去後、残渣をアセトニトリル溶液とし、これに3-(4-hydroxyphenyl)-propionic acid N-hydroxysuccinimide ester 46mg及びNEt₃, 0.14mlを加え、室温で2時間攪拌した。溶媒をクロロホルムに置換後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(30:1 CHCl₁, -MeOH)にかけてアミド体200mgを得た(收率97%)。R_f=0.68 (CHCl₁, -MeOH 10:1)。

【0113】ついでNaOMe処理をして化合物217を得た。R_f=0.36 (CHCl₁, -MeOH-H₂O 10:10:3)。

【0114】[α]_D+1.1° (C=0.64, MeOH)。

【0115】NMR: ¹H, δ (CD₃OD) 7.04および6.70 (d, 2H), 4.30×2 (m, 2H), 4.254 (d, 1H, J=7.6Hz), 4.29×2 (d, 2H, J=7.3Hz)。

【0116】(k) 化合物218の合成

化合物215を前項(i)におけると同様にして処理して(ただし、3-(4-hydroxyphenyl)-propionic acid N-hydroxysuccinimide esterに替え、palmitic acid N-hydroxysuccinimide esterを用いた。)化合物218を得た(收率96%)。R_f=0.74 (CHCl₁, -MeOH-H₂O 10:10:3), R_f=0.10 (CHCl₁, -MeOH-H₂O 65:30:4)。

【0117】[α]_D-4.34° (C=0.99, CHCl₃)。

【0118】NMR: ¹H, δ (CDCl₃) 7.80, 7.41×2, 6.62, 6.37, 5.39 (m, 3H), 5.16 (dd×3, 3H), 5.03 (dd×3, 3H), 4.70 (m, 1H), 5.56, 4.51, 4.51 (d, 1H, J=8.1Hz), 3.95 (m, 3H)。

50 【0119】(l) 化合物220の合成

化合物219 を、化合物213 の場合（前出(g) 項）と全く同様に処理して化合物220を得た。R_f 値は化合物213と同じであった。収率86%。

【0120】なお、ベンジルエステル体の測定値は次の通りであった。

【0121】 $[\alpha]_D +3.1^\circ$ (C=0.91, CH₃COCH₃)。

【0122】 NMR : ¹H, δ (CDCl₃) 7.35 (m, 5H), 6.49 (1H), 5.49 (d, 1H, J=7.8Hz), 2.15, 2.06, 2.04, 1.98, 1.43 (s, 9H)。

【0123】 (m) 化合物221 の合成

化合物212 と化合物220 とから、化合物215 の合成（前出(h) 項）と同じようにして、化合物221を得た（収率60%）。

【0124】 $[\alpha]_D -2.2^\circ$ (C=0.94, CH₂Cl₂)。

【0125】 NMR : ¹H, δ (CDCl₃) 7.42, 7.26, 7.18, 6.88, 5.59, 4.53 (d×3, 3H, J=7.8Hz)。

【0126】 (n) 化合物222 の合成

化合物221 を、化合物217 の合成（前出(j) 項）におけると同様に処理してアセチル体化合物222を得た（収率98%）。

【0127】 その測定値は次の通りであった。

【0128】 $[\alpha]_D +2.6^\circ$ (C=0.98, CHCl₃)。

【0129】 NMR : ¹H, δ (CDCl₃) 7.08 and 6.82 (d, 2H), 7.05, 6.98, 6.68, 6.60, 6.42, 5.40 (m, 3H), 2×4.53 (d, 2H, J=8.1Hz), 4.51 (d, 1H, J=7.8Hz)。

【0130】 また、化合物222 の測定値は、次の通りであった。

【0131】 $[\alpha]_D +10.6^\circ$ (C=0.5, MeOH)。

【0132】 NMR : ¹H, δ (CD₃OD) 7.04 and 6.70 (d, 2H, J=8.6Hz), 4.28 (m, 2H), 4.252 (d, 1H, J=7.8Hz), 4.249 (d, 1H, J=7.1Hz), 4.245 (d, 1H, J=7.3Hz)。

【0133】 (o) 化合物223 の合成

化合物221 を、化合物215 からの化合物218 の合成（前出(k) 項）におけると同様の処理に付してアセチル体化合物223を得た（収率85%）。

【0134】 その測定値は次の通りであった。

【0135】 $[\alpha]_D -5.5^\circ$ (C=1.01, CHCl₃)。

【0136】 NMR : ¹H, δ (CDCl₃) 7.70, 7.22, 7.01, 6.94, 6.64, 4.54 (d, 1H, J=7.8Hz), 4.53 (d, 1H, J=8.1Hz), 4.52 (d, 1H, J=7.8Hz)。

【0137】 また化合物223 の測定値は次の通りであった。

【0138】 $[\alpha]_D +3.1^\circ$ (C=0.49, CHCl₃-MeOH-H₂O=10:10:3)。

【0139】 NMR : ¹H, δ (DMSO-D6) 7.9-7.7 (4H), 4.1 (3H), 0.86 (t, 3H)。

【0140】 (p) 化合物224 の合成

化合物212 (1mmol) に、アセトニトリル 8ml 及びトルエン 8ml の混合溶媒中、palmitic acid N-hydroxysuccinimide ester 1.2mmol 及び N-Et₃ 3mmol を室温で一晩

作用させてオクタアセテート体を 1.058 g 得た。収率93%。シリカゲルカラムクロマトグラフィー (40:1 C HCl, -MeOH) にかけて精製。R_f = 0.47 (CHCl, -MeOH 20:1)。

【0141】 ついで、NaOMe 处理することにより化合物224 を定量的に得た。R_f = 0.15 (CHCl, -MeOH-H₂O 65:30:4)。

【0142】 NMR : ¹H, δ (C₆H₅N) 4.79 and 4.78 (d, 1H, J=7.6Hz), 0.87 (t, 3H)。

10 【0143】 (q) 化合物228 の合成 (図2f)

1) 化合物225 の合成

β -D-ガラクトースペンタアセテート化合物201、5.254 g 及び 2-(2-アジドエトキシ)エトキシ エタノール 3.066 g を塩化メチレン 50ml に溶かし、氷冷下攪拌した。ここに三フッ化硼素ジエチルエーテル錯体 6.62ml を塩化メチレン 10ml に溶かして 10 分間で滴下した。室温で 14 時間攪拌した後、氷水にあけ、有機層を分離した。3 回水洗した後（水層は中性となった）、飽和食塩水で洗い、硫酸マグネシウム上乾燥させ、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し（溶出溶媒：n-ヘキサン-酢酸エチル 1:1）、目的物を無色油状物として 2.62 g 得た。

【0144】 ¹H-NMR (δ, CDCl₃) : 1.99 (s, 3H), 2.05 (s, 3H), 2.06 (s, 3H), 2.15 (s, 3H), 3.40 (t, 2H, J=5.0Hz), 3.64-3.69 (m, 8H), 3.73-3.78 (m, 1H), 3.90-3.93 (m, 1H), 3.94-3.98 (m, 1H), 4.12 (dd, 1H, J=6.8Hz, 11.2Hz), 4.18 (dd, 1H, J=6.3Hz, 11.2Hz), 4.57 (d, 1H, J=8.1Hz), 5.02 (dd, 1H, J=3.4Hz, 10.5Hz), 5.21 (dd, 1H, J=8.1Hz, 10.5Hz), 5.39 (dd, 1H, J=1.0Hz, 3.4Hz)。

30 【0145】 $[\alpha]_D^{20} -8.1^\circ$ (c=1.03, CHCl₃)。

【0146】 2) 化合物226 の合成

化合物225、0.928 g に酢酸エチル 70ml を加えて溶かした。ここに p-トルエンスルホン酸 1 水和物 0.350 g 及びリンドラー触媒 0.506 g を加え、50 psi で 4 時間接触還元した。さらにリンドラー触媒 0.509 g を加え、50 psi で 6 時間接触還元した。触媒を濾去し、目的物を淡褐色油状物として 1.001 g 得た。これ以上の精製はせずに、以下の反応に用いた。

【0147】 3) 化合物227 の合成

40 化合物226、1.001 g に塩化メチレン 20ml を加え、ここにトリエチルアミン 214 μl を加えて均一溶液とし、氷冷下攪拌した。ここに (N-パルミトイルオキシ)スクシニミド 0.815 g を塩化メチレン 6ml に溶かして加え、室温まで昇温させながら 3 日間攪拌した。減圧下溶媒を留去し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィーで精製して（溶出溶媒：n-ヘキサン-酢酸エチル 1:1）、目的物を 0.38 g 得た。

【0148】 ¹H-NMR (δ, CDCl₃) : 0.87 (t, 3H, J=7.0Hz), 1.16-1.32 (m, 24H), 1.59-1.65 (m, 2H), 1.99 (s, 3H), 2.05 (s, 3H), 2.06 (s, 3H), 2.15 (s, 3H), 2.18 (t, 2H,

J=7.6Hz), 3.44-3.48(m, 2H), 3.55(t, 2H, J=5.3Hz), 3.59-3.67(m, 6H), 3.72-3.76(m, 1H), 3.90-3.93(m, 1H), 3.97-4.00(m, 1H), 4.13(dd, 1H, J=6.8Hz, 11.2Hz), 4.18(dd, 1H, J=6.3Hz, 11.2Hz), 4.55(d, 1H, J=7.8Hz), 5.02(dd, 1H, J=3.3Hz, 10.3Hz), 5.21(dd, 1H, J=7.8Hz, 10.3Hz), 5.39(dd, 1H, J=0.5Hz, 3.3Hz), 6.04(bs, 1H)。

【0149】 $[\alpha]_D^{25} = -7.1^\circ$ (c=1.02, CHCl₃)。

【0150】 4) 化合物228の合成

化合物227、1.42 gにメタノール20mlを加えて、氷冷下攪拌した。ここに28%ナトリウムメトキシドメタノール溶液を6滴加えてpH=13とし、室温で12.5時間攪拌した。ここに「ダウエックス50X-8」イオン交換樹脂(H型)を加えて中和し、樹脂を濾去した。溶媒を減圧下留去し、残渣を「セファデックスLH-20」で精製し(溶出溶媒：クロロホルム-メタノール 1:1)、目的の化合物を1.11 g得た。

【0151】 ¹H-NMR (δ , pyridine-d₅-D₂O) : 0.87(t, 3H, J=7.0Hz), 1.23-1.38(m, 24H), 1.80(quintet, 2H, J=7.6Hz), 2.40(t, 1H, J=7.6Hz), 3.55-3.57(m, 2H), 3.58-3.60(m, 6H), 3.63-3.71(m, 6H), 3.89(dt, 1H, J=5.3Hz, 10.6Hz), 4.02-4.05(m, 1H), 4.13(dd, 1H, J=3.4Hz, 9.5Hz), 4.25(dt, 1H, J=5.3Hz, 10.6Hz), 4.41-4.44(m, 3H), 4.54(bd, 1H), 4.78(d, 1H, J=7.6Hz), 8.54(bt, 1H)。

【0152】 $[\alpha]_D^{25} = -1.7^\circ$ (c=1.00, CHCl₃, -MeOH 1:1)。

【0153】 FAB-MS: [M+H]⁺; m/z=550。

【0154】 (r) 化合物230の合成(図2g)

1) 化合物229の合成

β -ガラクトースペンタアセテート(化合物201)1.14 g及びN-パルミトイレタノールアミン1.137 gを塩化メチレン15mlに溶かし、氷冷下攪拌した。ここに三フッ化硼素ジエチルエーテル錯体1.44mlを加えた。室温で21時間攪拌した後、氷水にあけ、有機層を分離した。4回水洗した後(水層は中性となった)、飽和食塩水で洗い、硫酸マグネシウム上乾燥させ、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し(溶出溶媒:トルエン-酢酸エチル 3:2)、目的物を無償油状物として1.43 g得た。

【0155】 ¹H-NMR (δ , CDCl₃) : 0.88(t, 3H, J=7.0Hz), 1.18-1.33(m, 24H), 1.59-1.65(m, 2H), 1.99(s, 3H), 2.05(s, 3H), 2.07(s, 3H), 2.16(s, 3H), 2.16(m, 1H), 3.29-3.45(m, 1H), 3.48-3.54(m, 1H), 3.66-3.70(m, 1H), 3.85-3.89(m, 1H), 3.90-3.93(m, 1H), 4.14(dd, 1H, J=5.6Hz, 10.4Hz), 4.18(dd, 1H, J=5.9Hz, 10.4Hz), 4.47(d, 1H, J=7.9Hz), 5.02(dd, 1H, J=5.6Hz, 10.4Hz), 5.19(dd, 1H, J=7.9Hz, 10.5Hz), 5.40(dd, 1H, J=1.0Hz), 6.04(bt, 1H)。

【0156】 $[\alpha]_D^{25} = +0.1^\circ$ (c=1.01, CHCl₃, -MeOH 1:1)。

【0157】 2) 化合物230の合成

化合物229、1.10 gにメタノール15mlを加えて溶かし、氷冷下攪拌した。ここに28%ナトリウムメトキシドメタノール溶液を6滴加えてpH=13とし、室温で30分間攪拌した。沈殿が生じたため、ベンゼン10mlを加え、さらに室温で7.5時間攪拌した。ここにクロロホルムを加えて沈殿を溶かし、「ダウエックス50X-8」イオン交換樹脂(H型)を加えて中和し、樹脂を濾去した。溶媒を減圧下留去し、残渣を塩化メチレン-n-ヘキサンから再沈殿させて、目的化合物を0.72 g得た。

【0158】 ¹H-NMR (δ , pyridine-d₅-D₂O) : 0.88(t, 3H, J=7.0Hz), 1.18-1.33(m, 24H), 1.78(quintet, 2H, J=7.6Hz), 2.40(t, 1H, J=7.6Hz), 3.71-3.82(m, 1H), 3.97-4.01(m, 1H), 4.03(bt, 1H), 4.13(dd, 1H, J=3.3Hz, 9.6Hz), 4.20-4.25(m, 1H), 4.37(dd, 1H, J=5.5Hz, 11.1Hz), 4.41(dd, 1H, J=6.7Hz, 11.1Hz), 4.43(bt, 1H), 4.50(d, 1H, J=3.3Hz), 4.77(d, 1H, J=7.8Hz), 8.61(bt, 1H)。

【0159】 $[\alpha]_D^{25} = +2.6^\circ$ (c=1.01, CHCl₃, -MeOH H₂O 10:10:3)。

【0160】 FAB-MS: [M+H]⁺; m/z=462。

【0161】 (s) 化合物235の合成(図2h)

1) 化合物231の合成

β -D-ガラクトースペンタアセテート5.030 g及び2-(2-クロロエトキシ)エタノール2.179 g塩化メチレン50mlに溶かし、氷冷下攪拌した。ここに三フッ化硼素ジエチルエーテル錯体6.34mlを塩化メチレン10mlに溶かして10分間で滴下した。室温で11時間攪拌した後、氷水にあけ、有機層を分離した。3回水洗した後(水層は中性となった)、飽和食塩水で洗い、硫酸マグネシウム上乾燥させ、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し(溶出溶媒: n-ヘキサン-酢酸エチル 3:2)、目的物を無償油状物として3.81 g得た。

【0162】 ¹H-NMR (δ , CDCl₃) : 1.99(s, 3H), 2.05(s, 3H), 2.07(s, 3H), 2.15(s, 3H), 3.61-3.63(m, 2H), 3.67-3.70(m, 2H), 3.73-3.79(m, 3H), 3.90-3.93(m, 1H), 3.95-3.99(m, 1H), 4.13(dd, 1H, J=6.8Hz, 11.2Hz), 4.18(dd, 1H, J=6.6Hz, 11.2Hz), 4.58(d, 1H, J=8.0Hz), 5.02(dd, 1H, J=3.4Hz, 10.5Hz), 5.22(dd, 1H, J=8.0Hz, 10.5Hz), 5.39(dd, 1H, J=1.0Hz, 3.4Hz)。

【0163】 $[\alpha]_D^{25} = -10.6^\circ$ (c=1.03, CHCl₃)。

【0164】 2) 化合物232の合成

化合物231、3.619 gをN,N-ジメチルホルムアミド50mlに溶かし、アジ化ナトリウム1.035 gを加え、窒素雰囲気下60°Cで16時間攪拌した。酢酸エチル約150mlを加え、沈殿を濾去し、溶媒を減圧下留去した。1残渣を酢酸エチルに溶かし、水洗し、硫酸マグネシウム上乾燥させ、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し(溶出溶媒: n-ヘキサン

-酢酸エチル 2 : 3)、目的物を無色油状物として3.479 g 得た。

【0165】 $^1\text{H-NMR}$ (δ , CDCl_3) : 1.99(s, 3H), 2.05(s, 3H), 2.07(s, 3H), 2.15(s, 3H), 3.33-3.42(m, 2H), 3.65-3.68(m, 4H), 3.75-3.79(m, 1H), 3.90-3.93(m, 1H), 3.97(dt, 1H, $J=4.0\text{Hz}, 7.2\text{Hz}$), 4.13(dd, 1H, $J=6.8\text{Hz}, 11.2\text{Hz}$), 4.18(dd, 1H, $J=6.3\text{Hz}, 11.2\text{Hz}$), 4.59(d, 1H, $J=7.8\text{Hz}$), 5.03(dd, 1H, $J=3.4\text{Hz}, 10.5\text{Hz}$), 5.22(dd, 1H, $J=7.8\text{Hz}, 10.5\text{Hz}$), 5.39(dd, 1H, $J=1.0\text{Hz}, 3.4\text{Hz}$)。

【0166】 $[\alpha]_D^{25} = -11.5^\circ$ ($c=1.00$, CHCl_3)。

【0167】 3) 化合物233 の合成

化合物232、0.961 g に酢酸エチル90mlを加えて溶かした。ここにp-トルエンスルホン酸1水和物0.363 g 及びリンドラー触媒0.483 g を加え、50 p.s.iで3時間接触還元した。さらにリンドラー触媒0.480 g を加え、50 p.s.iで5.5時間接触還元した。触媒を濾去し、目的物を淡褐色油状物として0.083 g 得た。これ以上の精製はせずに、以下の反応に用いた。

【0168】 4) 化合物1103の合成

2-(n-ヘキサデシル)オクタデカン酸0.965 g に塩化チオニル4mlを加え、3時間加熱還流させた。塩化チオニルを減圧下留去した。残渣にベンゼンを加えて溶かし、減圧下留去した(2回)。これ以上の精製はせずに、以下の反応に用いた。

【0169】 5) 化合物234 の合成

化合物233、0.887 g に塩化メチレン10ml及びトリエチルアミン465 μl を加えて溶かし、ここに上記反応で得た化合物1103全量を塩化メチレン5mlに溶かして加え、室温に昇温させつつ12時間搅拌した。塩化メチレンで希釈し、水及び饱和食塩水で洗い、硫酸マグネシウム上乾燥させ、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し(溶出溶媒: n-ヘキサン-酢酸エチル 1 : 1)、目的物を無色油状物として0.935 g 得た。

【0170】 $^1\text{H-NMR}$ (δ , CDCl_3) : 0.88(t, 6H, $J=7.0\text{Hz}$), 1.21-1.34(m, 56H), 1.35-1.44(m, 2H), 1.53-1.63(m, 2H), 2.04-2.08(m, 1H); 1.99(s, 3H), 2.05(s, 3H), 2.06(s, 3H), 2.15(s, 3H), 3.36-3.43(m, 1H), 3.48-3.54(m, 3H), 3.60(bt, 2H), 3.70(dt, 1H, $J=5.3\text{Hz}, 10.6\text{Hz}$), 3.90-3.93(m, 1H), 3.98(dt, 1H, $J=4.2\text{Hz}, 10.6\text{Hz}$), 4.13(dd, 1H, $J=7.0\text{Hz}, 11.2\text{Hz}$), 4.19(Gal C6-H; dd, 1H, $J=6.3\text{Hz}, 11.2\text{Hz}$), 4.53(d, 1H, $J=8.0\text{Hz}$), 5.04(dd, 1H, $J=3.3\text{Hz}, 10.5\text{Hz}$), 5.22(dd, 1H, $J=8.0\text{Hz}, 10.5\text{Hz}$), 5.40(dd, 1H, $J=0.7\text{Hz}, 3.3\text{Hz}$), 5.97(t, 1H, $J=5.2\text{Hz}$)。

【0171】 $[\alpha]_D^{25} = -10.0^\circ$. ($c=1.01$, CHCl_3)。

【0172】 6) 化合物235 の合成

化合物234、0.865 g にメタノール7.5ml 及びベンゼン15mlを加えて溶かした。ここに28%ナトリウムメトキシドメタノール溶液を5滴加えてpH=11とし、室温で75分間搅拌した。ここに「ダウエックス50X-8」イオン交換樹脂(H型)を加えて中和し、樹脂を濾去した。溶媒を減圧下留去し、残渣を「セファデックスLH-20」で精製し(溶出溶媒: クロロホルム-メタノール 1 :

交換樹脂(H型)を加えて中和し、樹脂を濾去した。溶媒を減圧下留去し、残渣を「セファデックスLH-20」で精製し(溶出溶媒: クロロホルム-メタノール 1 : 1)、目的化合物を0.672 g 得た。

【0173】 $^1\text{H-NMR}$ (δ , pyridine-d₅-D₂O) : 0.88(t, 6H, $J=6.8\text{Hz}$), 1.20-1.38(m, 52H), 1.42-1.60(m, 6H), 1.90-1.98(m, 2H), 2.51-2.57(m, 1H), 3.68-3.78(m, 6H), 3.92(dt, 1H, $J=5.3\text{Hz}, 10.8\text{Hz}$), 4.01-4.04(m, 1H), 4.13(dd, 1H, $J=3.4\text{Hz}, 9.5\text{Hz}$), 4.24(dt, 1H, $J=4.8\text{Hz}, 10.8\text{Hz}$), 4.39-4.43(m, 3H), 4.53(brd, 1H), 4.78(d, 1H, $J=7.8\text{Hz}$), 8.76(bt, 1H)。

【0174】 $[\alpha]_D^{25} = -1.9^\circ$ ($c=0.99$, CHCl_3-MeO H 1:1)。

【0175】 FAB-MS: [M+H]⁺; m/z=758.

【0176】 (t) 化合物237 の合成(図2i)

1) 化合物236 の合成

化合物233、0.757 g に塩化メチレン10mlを加えて氷冷下搅拌した。ここにトリエチルアミン174 μl を加え、氷冷下搅拌した。ここに(N-パルミトイylオキシ)スクシンイミド0.882 g を塩化メチレン5mlに溶かして加え、室温まで昇温させながら21時間搅拌した。減圧下溶媒を留去し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィーで精製して(溶出溶媒: n-ヘキサン-酢酸エチル 1 : 3)、目的物を0.70 g 得た。

【0177】 $^1\text{H-NMR}$ (δ , CDCl_3) : 0.88(t, 3H, $J=7.0\text{Hz}$), 1.22-1.33(m, 24H), 1.61-1.67(m, 2H), 2.00(s, 3H), 2.05(s, 3H), 2.06(s, 3H), 2.15(s, 3H), 2.11(t, 2H, $J=7.6\text{Hz}$), 3.34-3.40(m, 1H), 3.47-3.57(m, 3H), 3.58-3.65(m, 4H), 3.68-3.72(m, 1H), 3.90-3.93(m, 1H), 3.96-4.00(m, 1H), 4.13(dd, 1H, $J=7.1\text{Hz}, 11.3\text{Hz}$), 4.19(dd, 1H, $J=6.5\text{Hz}, 11.3\text{Hz}$), 4.52(d, 1H, $J=7.8\text{Hz}$), 5.04(dd, 1H, $J=3.4\text{Hz}, 10.5\text{Hz}$), 5.22(dd, 1H, $J=7.8\text{Hz}, 10.5\text{Hz}$), 5.39(dd, 1H, $J=1.0\text{Hz}, 3.4\text{Hz}$), 6.06(bs, 1H)。

【0178】 $[\alpha]_D^{25} = -14.9^\circ$ ($c=1.00$, CHCl_3)。

【0179】 2) 化合物237 の合成

化合物236、1.42 g にメタノール20mlを加えて溶かし、氷冷下搅拌した。ここに28%ナトリウムメトキシドメタノール溶液を6滴加えてpH=12とし、室温で12.5時間搅拌した。ここに「ダウエックス50X-8」イオン交換樹脂(H型)を加えて中和し、樹脂を濾去した。溶媒を減圧下留去し、残渣を「セファデックスLH-20」で精製し(溶出溶媒: クロロホルム-メタノール 1 :

1)、目的化合物を1.11 g 得た。

【0180】 $^1\text{H-NMR}$ (δ , pyridine-d₅-D₂O) : 0.87(t, 3H, $J=7.0\text{Hz}$), 1.21-1.36(m, 24H), 1.79(quintet, 2H, $J=7.6\text{Hz}$), 2.41(t, 1H, $J=7.6\text{Hz}$), 3.59-3.71(m, 6H), 3.88(dt, 1H, $J=5.3\text{Hz}, 10.8\text{Hz}$), 4.00-4.03(m, 1H), 4.11(dd, 1H, $J=3.4\text{Hz}, 9.5\text{Hz}$), 4.20(dt, 1H, $J=4.6\text{Hz}, 10.8\text{Hz}$), 4.39-4.42(m, 3H), 4.52(brd, 1H), 4.77(d, 1H, $J=7.6\text{Hz}$), 8.54(bs, 1H)。

27

【0181】 $[\alpha]_D^{25} = -2.9^\circ$ ($c=1.01$, CHCl₃, -MeOH 1:1)。

【0182】 FAB-MS: [M+H]⁺; m/z=506。

【0183】 (u) 化合物239 の合成 (図2 j)

1) 化合物238 の合成

化合物226、0.429 g に塩化メチレン10mlを加えて溶かし、氷冷下攪拌した。ここにトリエチルアミン 193 μl を加えた。さらにクロロキ酸コレスチリル 0.325 g を加え、室温まで昇温させながら2日半攪拌した。塩化メチレンで希釈し、水及び飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウム上乾燥させた。減圧下溶媒を留去し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィーで精製して (溶出溶媒: n-ヘキサン-酢酸エチル 1 : 2)、目的物を 0.536 gを得た。

【0184】 ¹H-NMR (δ , CDCl₃) : 0.67(s, 3H), 0.86(d, 3H, J=2.0Hz), 0.86(d, 3H, J=6.5Hz), 0.87(d, 3H, J=7.0Hz), 0.91(d, 3H, J=6.5Hz), 0.91-2.38(m, 31H), 3.34-3.39(m, 2H), 3.55(t, 2H, J=5.3Hz), 3.58-3.69(m, 6H), 3.75(dd, 1H, J=4.3Hz, 6.8Hz, 11.0Hz), 3.90-3.92(m, 1H), 3.97(dt, 1H, J=4.3Hz, 11.0Hz), 4.13(dd, 1H, J=7.0Hz, 11.2Hz), 4.18(dd, 1H, J=6.6Hz, 11.2Hz), 4.50(b, 1H), 4.56(d, 1H, J=8.0Hz), 5.02(dd, 1H, J=3.4Hz, 10.4Hz), 5.10(bs, 1H), 5.21(dd, 1H, J=8.0Hz, 10.4Hz), 5.37-5.38(m, 1H), 5.39(dd, 1H, J=0.7Hz, 3.4Hz)。

【0185】 $[\alpha]_D^{25} = -17.4^\circ$ ($c=1.01$, CHCl₃)。

【0186】 2) 化合物239 の合成

化合物238、0.470 g にメタノール5ml及びベンゼン10mlを加えて溶かした。ここに28%ナトリウムメトキシドメタノール溶液を7滴加えてpH=11とし、室温で1.5時間攪拌した。ここに「ダウエックス50X-8」イオン交換樹脂(H型)を加えて中和し、樹脂を濾去した。溶媒を減圧下留去し、残渣を「セファデックスLH-20」で精製し (溶出溶媒: クロロホルム-メタノール 2 : 1)、目的化合物を 0.297 g 得た。

【0187】 ¹H-NMR (δ , pyridine-d₅-D₂O) : 0.67(s, 3H), 0.86(d, 3H, J=2.0Hz), 0.90(d, 3H, J=6.6Hz), 0.91(d, 3H, J=6.8Hz), 0.98(d, 3H, J=6.3Hz), 0.86-2.06(m, 29H), 2.43(bt, 1H), 2.55-2.60(m, 1H), 3.58-3.67(m, 8H), 3.72(t, 2H, J=5.2Hz), 3.91(dt, 1H, J=5.2Hz, 10.4Hz), 4.03(bt, 1H), 4.13(dd, 1H, J=3.3Hz, 9.5Hz), 4.25(dt, 1H, J=5.2Hz, 10.4Hz), 4.39-4.43(m, 3H), 4.52(d, 1H, J=3.3Hz), 4.77(d, 1H, J=7.8Hz), 4.78-4.85(m, 1H), 5.38-5.39(m, 1H), 7.87(t, 1H, J=5.2Hz)。

【0188】 $[\alpha]_D^{25} = -14.3^\circ$ ($c=1.01$, CHCl₃, -MeOH 1 : 1)。

【0189】 FAB-MS: [M+H]⁺; m/z=724。

【0190】 (v) 化合物243 の合成 (図2 k)

1) 化合物240 の合成

J. Org. Chem., 56, 4326(1991)に記載の方法で合成した2-(2-(2-アジドエキトキ)エ

28

トキシ)エトキシ)エタノール 1,980 g 及びβ-D-ガラクトースペクターゼ 3.525 g を塩化メチレン50mlに溶かし、氷冷下攪拌した。ここに三フッ化硼素ジエチルエーテル錯体4.44mlを滴下した。室温で17.5時間攪拌した後、氷水にあけ、有機層を分離した。飽和食塩水で5回洗い、硫酸マグネシウム上乾燥させ、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し (溶出溶媒: n-ヘキサン-酢酸エチル 1 : 5)、目的物を無色油状物として 1.238 g 得た。

【0191】 ¹H-NMR (δ , CDCl₃) : 1.99(s, 3H), 2.05(s, 3H), 2.06(s, 3H), 2.15(s, 3H), 3.40(t, 2H, J=5.0Hz), 3.62-3.69(m, 12H), 3.75(dd, 1H, J=3.7Hz, 7.4Hz, 1.1Hz), 3.90-3.93(m, 1H), 3.94-9.98(dt, 1H, J=4.3Hz, 11.1Hz), 4.13(dd, 1H, J=6.8Hz, 11.2Hz), 4.18(dd, 1H, J=6.6Hz, 11.2Hz), 4.57(d, 1H, J=8.1Hz), 5.02(dd, 1H, J=3.4Hz, 10.5Hz), 5.21(dd, 1H, J=8.1Hz, 10.5Hz), 5.39(d, 1H, J=1.0Hz, 3.4Hz)。

【0192】 $[\alpha]_D^{25} = -5.4^\circ$ ($c=1.02$, CHCl₃)。

【0193】 2) 化合物241 の合成

化合物240、1.129 g に酢酸エチル120mlを加えて溶かした。ここにp-トルエンスルホン酸1水和物 0.391 g 及びリンドラー触媒 0.570 g を加え、50 p.s.i で 5.5時間触媒還元した。さらにリンドラー触媒 0.564 g を加え、50 p.s.i で 5時間触媒還元した。触媒を濾去し、目的物を淡褐色油状物として 1.172 g 得た。これ以上の精製はせず、以下の反応に用いた。

【0194】 3) 化合物1103の合成

2-(n-ヘキサデシル)オクタデカン酸 0.525 g に塩化チオニル2mlを加え、6時間熱還流させた。塩化チオニルを減圧下留去した。残渣にベンゼンを加えて溶かし、減圧下濾去した(3回)。これ以上の精製はせずに、以下の反応に用いた。

【0195】 4) 化合物242 の合成

化合物241、0.618 g に塩化メチレン10mlを加えて溶かし、氷冷下攪拌した。ここにトリエチルアミン 268 μl を加え、さらに上記反応で得た化合物1103全量を塩化メチレン4mlに溶かして加え、室温に昇温させつつ14時間攪拌した。塩化メチレンで希釈し、水及び飽和食塩水で洗い、硫酸マグネシウム上乾燥させ、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し (溶出溶媒: n-ヘキサン-酢酸エチル 2 : 3)、目的物を 0.550 g 得た。

【0196】 ¹H-NMR (δ , CDCl₃) : 0.88(t, 6H, J=7.0Hz), 1.19-1.33(m, 56H), 1.35-1.42(m, 2H), 1.53-1.62(m, 2H), 1.97-2.03(m, 1H), 1.99(s, 3H), 2.05(s, 3H), 2.06(s, 3H), 2.15(s, 3H), 3.45-3.48(m, 1H), 3.48-3.54(t, 2H, J=5.0Hz), 3.61-3.68(m, 10H), 3.75(dd, 1H, J=3.7Hz, 7.3Hz, 11.0Hz), 3.90-3.94(m, 1H), 3.96(d, 1H, J=4.4Hz), 4.13(dd, 1H, J=7.1Hz, 11.2Hz), 4.17(d, 1H, J=6.6Hz, 11.2Hz), 4.56(d, 1H, J=8.1Hz), 5.02(dd,

29

1H, J=3.5Hz, 10.5Hz), 5.21(dd, 1H, J=8.1Hz, 10.5Hz), 5.39(dd, 1H, J=1.0Hz, 3.5Hz), 5.96(t, 1H, J=5.6Hz)。
 【0197】 $[\alpha]_D^{25}=-2.5^\circ$ (c=1.00, CHCl₃-MeOH 1:1)。

【0198】 5) 化合物243 の合成

化合物242、0.518 g にメタノール5ml及びベンゼン10mlを加えて溶かした。ここに28%ナトリウムメトキシドメタノール溶液を6滴加えてpH=10とし、室温で19時間攪拌した。ここに「ダウエックス50X-8」イオン交換樹脂(H型)を加えて中和し、樹脂を濾去した。溶媒を減圧下留去し、残渣を「セファデックスLH-20」で精製し(溶出溶媒:クロロホルム-メタノール1:1)、目的化合物を0.403 g 得た。

【0199】 ¹H-NMR (δ , pyridine-d₅-D₂O) : 0.88 (t, 6H, J=7.0Hz), 1.02-1.39 (m, 52H), 1.44-1.62 (m, 6H), 1.92-2.00 (m, 2H), 2.51-2.57 (m, 1H), 3.63-3.77 (m, 14H), 3.93 (dt, 1H, J=5.3Hz, 10.7Hz), 4.02-4.05 (m, 1H), 4.14 (dd, 1H, J=3.4Hz, 9.5Hz), 4.26 (dt, 1H, J=4.9Hz, 10.7Hz), 4.40-4.44 (m, 3H), 4.54 (bd, 1H), 4.78 (d, 1H, J_{1,2}=7.6Hz), 8.776 (bt, 1H)。

【0200】 $[\alpha]_D^{25}=-3.6^\circ$ (c=1.00, CHCl₃-MeOH 1:1)。

【0201】 FAB-MS : [M+H]⁺; m/z=846。

【0202】 (w) 化合物245 の合成(図21)

1) 化合物244 の合成

化合物241、0.545 g に塩化メチレン10mlを加えて氷冷下攪拌した。ここにトリエチルアミン 109 μl を加え、氷冷下攪拌した。ここに(N-パルモトイロオキシ)スクシンイミド 0.554 g を塩化メチレン4mlに溶かして加え、室温まで昇温させながら14.5時間攪拌した。減圧下溶媒を留去し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィーで精製して(溶出溶媒:塩化メチレン-メタノール50:1)、目的物を0.39 g 得た。

【0203】 ¹H-NMR (δ , CDCl₃) : 0.88 (t, 3H, J=7.0Hz), 1.21-1.32 (m, 24H), 1.59-1.65 (m, 2H), 1.99 (s, 3H), 2.05 (s, 3H), 2.06 (s, 3H), 2.15 (s, 3H), 2.17 (t, 2H, J=7.6Hz), 3.44-3.47 (m, 1H), 3.56 (t, 2H, J=5.1Hz), 3.60-3.68 (m, 10H), 3.75 (ddd, 1H, J=4.3Hz, 6.7Hz, 11.0Hz), 3.90-3.93 (m, 1H), 3.97 (dt, 1H, J=4.3Hz, 11.0Hz), 4.13 (dd, 1H, J=7.1Hz, 11.2Hz), 4.18 (dd, 1H, J=6.6Hz, 11.2Hz), 4.57 (d, 1H, J=8.1Hz), 5.02 (dd, 1H, J=3.4Hz, 10.5Hz), 5.21 (dd, 1H, J=8.1Hz, 10.5Hz), 5.39 (dd, 1H, J=1.0Hz, 3.4Hz), 6.5 (bs, 1H)。

【0204】 $[\alpha]_D^{25}=-1.9^\circ$ (c=0.99, CHCl₃-MeOH 1:1)。

【0205】 2) 化合物245 の合成

化合物244、0.359 g にベンゼン6ml及びメタノール3mlを加えて溶かし、氷冷下攪拌した。ここに28%ナトリウムメトキシドメタノール溶液を8滴加えてpH=11とし、室温で11.5時間攪拌した。ここに「ダエックス50

50

30

X-8」イオン交換樹脂(H型)を加えて中和し、樹脂を濾去した。溶媒を減圧下留去し、残渣を「セファデックスLH-20」で精製し(溶出溶媒:クロロホルム-メタノール1:1)、目的化合物を無色粉末として0.250 g 得た。

【0206】 ¹H-NMR (δ , pyridine-d₅-D₂O) : 0.87 (t, 3H, J=7.0Hz), 1.19-1.38 (m, 24H), 1.81 (quintet, 2H, J=7.6Hz), 2.42 (t, 1H, J=7.6Hz), 3.59-3.73 (m, 14H), 3.91 (dt, 1H, J=5.3Hz, 10.5Hz), 4.02-4.04 (m, 1H), 4.13 (dd, 1H, J=3.4Hz, 9.5Hz), 4.24 (dt, 1H, J=4.7Hz, 10.5Hz), 4.40-4.44 (m, 3H), 4.53 (bd, 1H), 4.77 (d, 1H, J=7.6Hz), 8.62 (bt, 1H)。

【0207】 $[\alpha]_D^{25}=-2.3^\circ$ (c=0.99, CHCl₃-MeOH 1:1)。

【0208】 FAB-MS : [M+H]⁺; m/z=594。

【0209】 (x) 化合物247 の合成(図2m)

1) 化合物246 の合成

化合物226、0.634 g に塩化メチレン10ml及びテトラヒドロフラン5mlを加えて溶かし、ここにアラキジン酸0.395 g 及びN-ヒドロキシスクシンイミド 0.157 g を加え、氷冷下攪拌した。ここに、4-ジメチルアミノビリジン 0.119 g 及びN, N'-ジシクロヘキシカルボジイミド 0.261 g を加え、室温で34時間攪拌した。不溶物を濾去し、溶媒を減圧下留去した。酢酸エチルを加え、不溶物を濾去した。10%クエン酸及び10%炭酸ナトリウムで洗い、硫酸マグネシウム上乾燥させ、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し(溶出溶媒:酢酸エチル)、目的物を無色非晶質として0.365 g 得た。

【0210】 ¹H-NMR (δ , CDCl₃) : 0.88 (t, 3H, J=7.0Hz), 1.17-1.33 (m, 32H), 1.62 (br quintet), 1.99 (s, 3H), 2.05 (s, 3H), 2.06 (s, 3H), 2.15 (s, 3H), 2.18 (t, 2H, J=7.7Hz), 3.42-3.49 (m, 2H), 3.55 (t, 2H, J=5.1Hz), 3.59-3.67 (m, 6H), 3.74 (ddd, 1H, J=4.6Hz, 6.3Hz, 10.9Hz), 3.91 (br t, 1H), 3.98 (dt, 1H, J=4.3Hz, 10.9Hz), 4.13 (dd, 1H, J=6.8Hz, 11.2Hz), 4.18 (dd, 1H, J=6.3Hz, 11.2Hz), 4.55 (d, 1H, J=8.1Hz), 5.02 (dd, 1H, J=3.4Hz, 10.5Hz), 5.21 (dd, 1H, J=8.1Hz, 10.5Hz), 5.39 (dd, 1H, J=0.7Hz, 3.4Hz), 6.03 (br t, 1H)。

【0211】 $[\alpha]_D^{25}=-7.3^\circ$ (c=1.00, CHCl₃)。

【0212】 2) 化合物247 の合成

化合物246、0.334 g にメタノール10mlを加えて溶かした。ここに28%ナトリウムメトキシドメタノール溶液を5滴加えてpH=1.0とし、室温で15.5時間攪拌した。ここに「ダウエックス50X-8」イオン交換樹脂(H型)を加えて中和し、樹脂を濾去した。溶媒を減圧下留去し、残渣を「セファデックスLH-20」で精製し(溶出溶媒:クロロホルム-メタノール1:1)、目的化合物を無色粉末として0.238 g 得た。

【0213】 ¹H-NMR (δ , pyridine-d₅-D₂O) : 0.87 (3

31

H, t, J=7.0Hz), 1.22-1.38(m, 32H), 1.81(quintet, 2H, J=7.5Hz), 2.42(t, 2H, J=7.5Hz), 3.56-3.62(m, 4H), 3.64-3.72(m, 6H), 3.91(dt, 1H, J=5.3Hz, 10.6Hz), 4.04(dt, 1H, J=0.9Hz, 6.0Hz), 4.14(dd, 1H, J=3.4Hz, 9.5Hz), 4.25(dt, 1H, J=4.9Hz, 10.9Hz), 4.42(d, sH, J=6.0Hz), 4.44(dd, 1H, J=7.6Hz, 9.5Hz), 4.55(brd, 1H), 4.79(d, 1H, J=7.7Hz), 8.57(brt, 1H)。

【0214】 $[\alpha]_D^{25} = -1.8^\circ$ (c=1.22, CHCl₃, -MeOH 1:1)。

【0215】 FAB-MS : [M+H]⁺; m/z=606。

【0216】 (y) 化合物249 の合成 (図2n)

1) メリシン酸クロリドの合成

メリシン酸 0.634 g に塩化チオニル 3ml を加え、80°Cで 5.5時間攪拌した。塩化チオニルを減圧下留去し、残渣にベンゼンを加えて溶かし、ベンゼンを減圧下留去した(2回)。このまま以下の反応に用いた。

【0217】 2) 化合物248 の合成

化合物226、0.715 g に塩化メチレン 5ml を加えて溶かし、氷冷下攪拌した。ここに、トリエチルアミン 381 μl を加え、さらに1)で得たメリシン酸クロリド全量を塩化メチレン 5ml に溶かして加え、室温に昇温させつつ3日間攪拌した。水を加えて不溶物を濾去し、有機層を分離した。10%クエン酸及び10%炭酸ナトリウムで洗い、硫酸マグネシウム上乾燥させ、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し(溶出溶媒：酢酸エチル)、目的物を無色粉末として 0.669 g 得た。

【0218】 ¹H-NMR(δ, CDCl₃) : 0.88(t, 3H, J=7.0Hz), 1.17-1.32(m, 52H), 1.62(br quintet), 1.99(s, 3H), 2.05(s, 3H), 2.06(s, 3H), 2.15(s, 3H), 2.18(t, 2H, J=7.7Hz), 3.42-3.49(m, 2H), 3.55(t, 2H, J=5.1Hz), 3.59-3.67(m, 6H), 3.74(ddd, 1H, J=4.5Hz, 6.3Hz, 10.8Hz), 3.91(br t, 1H), 3.98(dt, 1H, J=4.3Hz, 10.8Hz), 4.13(dd, 1H, J=7.1Hz, 11.2Hz), 4.18(dd, 1H, J=6.3Hz, 11.2Hz), 4.55(d, 1H, J=8.1Hz), 5.02(dd, 1H, J=3.4Hz, 10.5Hz), 5.21(dd, 1H, J=8.1Hz, 10.5Hz), 5.39(dd, 1H, J=0.7Hz, 3.4Hz), 6.05(br t, 1H)。

【0219】 $[\alpha]_D^{25} = -5.8^\circ$ (c=1.03, CHCl₃)。

【0220】 2) 化合物249 の合成

化合物248、0.639 g にベンゼン 10ml 及びメタノール 5ml を加えて溶かした。ここに28%ナトリウムメトキシドメタノール溶液を5滴加えて pH=10 とし、室温で2時間攪拌した。ここに「ダウエックス50X-8」イオン交換樹脂(H型)を加えて中和し、樹脂を濾去した。溶媒を減圧下留去し、残渣を「セファデックスLH-20」で精製し(溶出溶媒：クロロホルム-メタノール 3:1)、目的化合物を無色粉末として 0.483 g 得た。

【0221】 ¹H-NMR(δ, pyridine-d₅-D₂O) : 0.88(3H, t, J=7.0Hz), 1.21-1.38(m, 52H), 1.81(quintet, 2H, J=7.6Hz), 2.42(t, 2H, J=7.6Hz), 3.56-3.62(m, 4H), 3.64

32

5.72(m, 6H), 3.91(dt, 1H, J=5.3Hz, 10.6Hz), 4.04(dt, 1H, J=0.7Hz, 6.1Hz), 4.13(dd, 1H, J=3.4Hz, 9.5Hz), 4.25(dt, 1H, J=4.9Hz, 10.7Hz), 4.41(d, 2H, J=6.1Hz), 4.43(dd, 1H, J=7.8Hz, 9.5Hz), 4.54(brd, 1H), 4.78(d, 1H, J=7.8Hz), 8.57(brt, 1H)。

【0222】 $[\alpha]_D^{25} = -1.8^\circ$ (c=1.01, CHCl₃, -MeOH 3:1)。

【0223】 FAB-MS : [M+H]⁺; m/z=746。

【0224】 (z) 化合物251 の合成 (図2o)

1) 化合物HHHの合成

水素化ナトリウム 1.55 g (60%分散液) を n-ヘキサンで洗い、N, N-ジメチルホルムアミド 40ml に懸濁させ、氷冷下攪拌した。ここにマロン酸ジベンジルエステル 4.47ml を N, N-ジメチルホルムアミド 10ml に溶かして滴下し、室温で30分間攪拌した。再び氷冷して n-オクチルブロミド 7.29ml を加え、60°Cで18時間攪拌した。溶媒を減圧下濾去した。残渣に酢酸エチルと水を加え、有機層を分離した。飽和食塩水で洗い、硫酸マグネシウム上乾燥させ、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し(溶出溶媒: n-ヘキサン-酢酸エチル 20:1)、目的物を無色油状物として 7.227 g 得た。

【0225】 ¹H-NMR(δ, CDCl₃) : 0.87(t, 6H, J=7.1Hz), 1.02-1.09(m, 4H), 1.15-1.30(m, 20H), 1.86-1.89(m, 4H), 5.10(s, 4H), 7.25-7.32(m, 10H)。

【0226】 2) 化合物JJJの合成

化合物HHH 6.967 g に酢酸エチル 70ml を加えて溶かし、10%Pd-C 0.105 g (乾物) を加え、11.5時間常圧接触還元した。触媒を濾去し、溶媒を減圧下留去した。化合物IIIを無色粉末として得た。これをアルゴン雰囲気下 140°Cで 2.5時間加熱した。放冷して化合物JJJを無色結晶として 3.824 g 得た。

【0227】 化合物III : ¹H-NMR(δ, CDCl₃) : 0.87(t, 6H, J=7.1Hz), 1.20-1.32(m, 24H), 1.94-1.97(m, 4H)。

【0228】 化合物JJJ : ¹H-NMR(δ, CDCl₃) : 0.88(t, 6H, J=7.0Hz), 1.21-1.34(m, 24H), 1.43-1.51(m, 2H), 1.58-1.64(m, 2H), 2.33-2.38(m, 1H)。

【0229】 3) 化合物KKKの合成

化合物JJJ 0.336 g に塩化チオニル 1.5ml を加え、80°Cで 2.5時間加熱した。塩化チオニルを減圧下留去した。残渣にベンゼンを加えて溶かし、減圧下留去した(3回)。これ以上の精製はせずに、以下の反応に用いた。

【0230】 4) 化合物250 の合成

化合物226、0.442 g に塩化メチレン 5ml を加えて溶かし、氷冷下攪拌した。ここにトリエチルアミン 259 μl を加え、さらに上記反応で得た化合物KKK全量を塩化メチレン 5ml を溶かして加え、室温に昇温させつつ12時

40

50

間攪拌した。クロロホルムで希釈し、水及び飽和食塩水で洗い、硫酸マグネシウム上乾燥させ、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィーで精製し(溶出溶媒: n-ヘキサン-酢酸エチル1:2)、目的物を無色非晶質として0.357g得た。

【0231】¹H-NMR(δ , CDCl₃) : 0.88(t, 6H, J=7.0 Hz), 1.17-1.32(m, 24H), 1.36-1.43(m, 2H), 1.53-1.62(m, 2H), 1.97-2.03(m, 1H), 1.99(s, 3H), 2.05(s, 3H), 2.06(s, 3H), 2.15(s, 3H), 3.46-3.49(m, 2H), 3.54(t, 2H, J=5.0Hz), 3.58-3.69(m, 6H), 3.74(dd, 1H, J=4.0Hz, 6.7Hz, 10.7Hz), 3.91(brt, 1H), 3.98(dt, 1H, J=4.4Hz, 10.7Hz), 4.13(dd, 1H, J=7.0Hz, 11.3Hz), 4.18(dd, 1H, J=6.6Hz, 11.3Hz), 4.55(d, 1H, J=8.0Hz), 5.02(dd, 1H, J=3.4Hz, 10.5Hz), 5.21(dd, 1H, J=8.0Hz, 10.5Hz), 5.39(dd, 1H, J=1.0Hz), 5.96(t, 1H, J=5.5Hz)。

【0232】 $[\alpha]_D^{25}=-5.6^\circ$ (c=0.98, CHCl₃)。

【0233】5) 化合物251の合成

化合物250、0.325gにメタノール10ml及びベンゼン5mlを加えて溶かした。ここに28%ナトリウムメトキシドメタノール溶液を4滴加えてpH=11とし、室温で14時間攪拌した。ここに「ダウエックス50X-8」イオン交換樹脂(H型)を加えて中和し、樹脂を濾去した。溶媒を減圧下留去し、残渣を「セファデックスLH-20」で精製し(溶出溶媒:クロロホルム-メタノール1:1)、目的化合物を無色非晶質として0.235g得た。

【0234】¹H-NMR(δ , pyridine-d₅-D₂O) : 0.85(t, 6H, J=7.0Hz), 1.16-1.38(m, 20H), 1.40-1.58(m, 6H), 1.89-1.98(m, 2H), 2.49-2.55(m, 1H), 3.60-3.65(m, 4H), 3.69-3.77(m, 6H), 3.93(dt, 1H, J=5.3Hz, 10.7Hz), 4.05(brt, 1H), 4.15(dd, 1H, J=3.4Hz), 4.27(dt, 1H, J=5.0Hz, 10.7Hz), 4.42(d, 2H, J=6.1Hz), 4.44(dd, 1H, J=7.6Hz, 9.5Hz), 4.55(br d, 1H), 4.79(d, 1H, J=7.6Hz), 8.75(brt, 1H)。

【0235】 $[\alpha]_D^{25}=-2.0^\circ$ (c=0.98, CHCl₃-MeOH 1:1)。

【0236】FAB-MS: [M+H]⁺; m/z=578。

【0237】(a') 化合物253の合成(図2 p)

1) 化合物202の合成

2'-ブロモエチル-2, 3, 4, 6-テトラ-O-アセチル-β-D-ガラクトピラノシド(60g)(J. Dahme et al., Carbohydrate Research, 114(1983)328-330の方法によって合成した)をDMF(200ml)に溶解し、ナトリウムアジド(32g)を加え、80°Cで2時間攪拌した。溶液を室温まで冷却し、酢酸エチル(200ml)を加え、濾過した。溶媒を減圧下留去し、残渣を酢酸エチル(1000ml)に溶解し、4回水洗した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶液を濾過し、残渣をジイソプロピルエーテルより結晶化し、目的物を得た。(44g、80%)。

【0238】m.p. 66.5-657.5°C。

【0239】 $[\alpha]_D^{25}=-33.6^\circ$ (c 1.1, CHCl₃)。

【0240】¹H-NMR(CDCl₃, δ) : 1.990, 2.005, 2.070, 2.160(4s, 3H \times 4), 3.29-3.33(m, 1H), 3.49-3.54(m, 1H), 3.67-3.72(m, 1H), 3.929(dt, 1H), 4.03-4.07(m, 1H), 4.133(dd, 1H, J=6.8Hz, 11.2Hz), 4.191(dd, 1H, J=6.6Hz), 4.565(d, 1H, J=7.8Hz), 5.030(dd, 1H, J=3.4Hz), 5.247(dd, 1H, J=10.2Hz), 5.402(dd, 1H, J=1.0Hz)。

【0241】2) 化合物252の合成

化合物202(0.931g)及びパラトルエンスルホン酸1水和物(0.350g)のエタノール(50ml)溶液にリンドラー触媒(0.5g)を加え、50p.s.iの水素雰囲気下5時間攪拌した。触媒を濾過し、減圧下溶媒を留去した。(1.200g)。残渣からその650mgを取り、塩化メチレン(80ml)及びヘキサン(40ml)に溶解し、2-パルミチルステアリン酸(0.662g)、N-ヒドロキシコハク酸イミド(0.150g)、トリエチルアミン(0.181ml)及びジシクロヘキシカルボジイミド(0.268g)を加え、一晩攪拌した。溶液を減圧下濃縮し、残渣に酢酸エチルを加え不溶物を濾去した。濾液を濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィーにて分離し(ヘキサン:酢酸エチル=2:1.5)、目的物を得た(0.429g、50.7%)。

【0242】 $[\alpha]_D^{25}=+0.3^\circ$ (c 1.01, クロロホルム)。

【0243】¹H-NMR(CDCl₃, δ) : 0.880(t, 6H), 1.18-1.32(m, 56H), 1.35-1.43(m, 4H), 1.54-1.61(m, 2H), 1.987, 2.050, 2.057, 2.151(4s, 12H), 3.45-3.66(m, H), 3.67-3.74(m, 1H), 3.897(dt, 1H), 3.93-3.99(m, 1H), 4.131(dd, 1H, J=7.1, 11.2Hz), 4.179(dd, 1H, J=6.3, 11.2Hz), 4.548(d, 1H, J=7.8Hz), 5.023(dd, 1H, J=10.5, 3.4Hz), 5.213(dd, 1H, J=7.8, 10.5Hz), 5.393(dd, 1H, J=3.4, 1.0Hz), 5.955(brt, 1H)。

【0244】3) 化合物253の合成

化合物252(463mg)をベンゼン(9ml)及びメタノール(1ml)に溶解し、5M/1のナトリウムチラートメタノール溶液を8滴加え、一晩攪拌した。溶液にH型強酸性イオン交換樹脂「Dowex 50w \times 8」を加えて中和した。溶液を濾過し、減圧下濃縮し、残渣を「セファデックスLH-20」(クロロホルム:メタノール=9:1、22mmφ \times 45cm)にて精製し、目的化合物を得た(341mg、91%)。

【0245】 $[\alpha]_D^{25}=+1.5^\circ$ (c 1.06, クロロフォルム:メタノール=9:1)。

【0246】¹H-NMR(pyridine-d₅-D₂O, δ) : 0.88(t, 6H, J=7.0Hz), 1.19-1.24(m, 52H), 1.36-1.55(m, 6H), 1.84-1.92(m, 2H), 2.46-2.53(m, 1H), 3.69-3.76(m, 1H), 3.79-3.85(m, 1H), 3.94-4.00(m, 2H), 4.04(d, J=3.4Hz, 9.5Hz), 4.17-4.21(m, 1H), 4.28-4.36(m, 3H), 4.43(dd, 1H, J=3.4Hz, 0.9Hz), 4.71(d, 1H, J=7.6Hz), 8.63(bt, 1H)。

【0247】(b') 化合物256の合成(図2 q)

1) 化合物254 の合成

ガラクトースペアセテート(10.0 g, 25.62mmol)及びモノクロトリエチレングリコール(5.616 g, 33.3mmol, 1.1.3 eq)の塩化メチレン(150ml)溶液にボロントリフルオライドエーテル錯体(12.6ml, 4.0 eq)の塩化メチレン(30ml)溶液を氷冷下加え、一晩室温にて攪拌した。得られた溶液を氷水に加え、クロロフォルム(150ml)に加えて抽出した。有機層を2回水洗し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。溶媒を減圧下留去し、残渣を1000mlのシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて分離し(ヘキサン：酢酸エチル=2:1-1:1)、目的物を得た(6.51 g, 50.9%)。

【O 2 4 8】 $[\alpha]_D^{20}=-0.4^\circ$ (c 1.098, クロロフォルム)。

【O 2 4 9】 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃, δ) ; 1.986, 2.051, 2.063, 2.152(4s, 3H × 4), 3.63-3.78(m, 11H), 3.95-3.98(m, 1H), 3.917(brt, 1H), 4.131(dd, 1H, J=6.8Hz, 1.2Hz), 4.178(dd, 1H, J=6.6Hz), 4.576(d, 1H, J=8.1Hz), 5.023(dd, 1H, J=3.4Hz), 5.212(dd, 1H, J=10.5Hz), 5.390(brd, 1H)。

【O 2 5 0】 2) 化合物225 の合成

化合物254(3.445 g, 12.91mmol)及びナトリウムアジド(1.26 g, 19.4mmol, 1.5 eq)にDMF(50ml)を加え、60°Cにて17時間加熱攪拌した。得られた溶液に水(100ml)を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水洗し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。溶媒を減圧下留去し、残渣を500mlのシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて分離し(ヘキサン：酢酸エチル=2:1.5-1:1)、目的物を得た(5.30 g, 81.2%)。

【O 2 5 1】 $[\alpha]_D^{20}=-3.2^\circ$ (c 1.04, CHCl₃)。

【O 2 5 2】 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃, δ) ; 1.984, 2.048, 2.060, 2.148(4s, 3H × 4), 3.398(t, 2H, J=5.0Hz), 3.63-3.69(m, 8H), 3.73-3.78(m, 1H), 3.95-3.98(m, 1H), 3.910(brt, 1H), 4.131(dd, 1H, J=6.8Hz, 11.2Hz), 4.176(dd, 1H, J=6.3Hz), 4.571(d, 1H, J=7.8Hz), 5.023(dd, 1H, J=3.4Hz), 5.210(dd, 1H, J=10.5Hz), 5.387(dd, 1H, J=1.0Hz)。

【O 2 5 3】 3) 化合物225(0.417 g)及びバラトルスルホン酸1水和物(0.190 g)にメタノール(20ml)及び酢酸エチル(40ml)を加えて溶解した。溶液にリンドラ一触媒(0.2 g)を加え、50psiの水素雰囲気下で8時間攪拌した。触媒を濾去し、減圧下溶媒を留去した。残渣を塩化メチレン(20ml)及びヘキサン(10ml)に溶解し、2-パルミチルステアリン酸(0.662 g)、N-ヒドロキシコハク酸(0.150 g)、トリエチルアミン(0.181ml)及びジシクロヘキシルカルボジイミド(0.268 g)を加え、一晩攪拌した。溶液を減圧下濃縮し、残渣に酢酸エチルを加え、不溶物を濾去した。濾液を濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィーにて分離し(ヘキサン：酢酸エチル=2:1)、目的物を得た(0.504 g, 5

7.1%)。

【O 2 5 4】 $[\alpha]_D^{20}=-0.4^\circ$ (c 1.04, クロロフォルム)。

【O 2 5 5】 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃, δ) ; 0.88(t, 6H, J=7.0Hz), 1.18-1.26(m, 56H), 1.34-1.43(m, 2H), 1.52-1.62(m, 2H), 1.99(bs, 4H), 2.05(s, 3H), 2.06(s, 3H), 2.15(s, 3H), 3.46-3.49(m, 2H), 3.54(t, 2H, J=5.0Hz), 3.59-3.67(m, 6H), 3.74(dd, 1H, J=3.6Hz, 7.2Hz, 10.8Hz), 3.90-3.93(m, 1H), 3.98(dt, 1H, J=4.4Hz), 4.13(d, 1H, J=6.8Hz, 11.2Hz), 4.18(dd, 1H, J=6.6Hz, 11.2Hz), 4.55(d, 1H, J=7.9Hz), 5.02(dd, 1H, J=3.4Hz, 10.5Hz), 5.21(dd, 1H, J=7.9Hz, 10.5Hz), 5.39(dd, 1H, J=3.4Hz, 1.0Hz), 5.92(t, 1H, J=5.6Hz)。

【O 2 5 6】 4) 化合物256 の合成

化合物225(341mg)をベンゼン(10ml)に溶解し、5M/1のナトリウムメチラートメタノール溶液を8滴加え、一晩攪拌した。溶液に強酸性イオン交換樹脂「Dowex 50w × 8」のH型を加えて中和した。溶液を濾過し、減圧下濃縮し、残渣を「セファデックスLH-20」(クロロフォルム：メタノール=9:1, 22mmφ×4.5cm)にて精製し、目的化合物を得た(252mg, 90%)。

【O 2 5 7】 $[\alpha]_D^{20}=-1.1^\circ$ (c 1.12, クロロフォルム：メタノール=9:1)。

【O 2 5 8】 $^1\text{H-NMR}$ (pyridine-d₅-D₂O, δ) ; 0.88(t, 6H, J=7.0Hz), 1.21-1.39(m, 52H), 1.43-1.62(m, 6H), 1.91-1.99(m, 6H), 2.51-2.57(m, 1H), 3.61-3.66(4H, m), 3.70-3.78(6H, m), 3.93(dt, 1H, J=5.3Hz, 10.7Hz), 4.02-4.04(m, 1H), 4.13(dd, J=3.3Hz, 9.4Hz), 4.26(dt, 1H, J=10.7Hz, 4.8Hz), 4.40-4.44(m, 3H), 4.54(brd, 1H), 4.78(d, 1H, J=7.8Hz), 8.76(bt, 1H)。

【O 2 5 9】 実施例3(マンノース系誘導体の合成)

本実施例における反応式を図3a乃至図3kに示す。

【O 2 6 0】 本実施例における旋光度は全て25°Cでの測定値である。

【O 2 6 1】 (a) Benzylloxycarbonylanomethyl 2,3,4,6-tetra-O-acetyl- α -and- β -D-man-nopyranoside (305 α 及び305 β) の合成

減圧下150°Cで2時間乾燥した粉末「MS 4 A」(Molecular Sieves 4 A, 2.00 g)、塩化亜鉛(0.88 g, 6.4mol)及びアルコール体304(1.25 g, 6.4mmol)を塩化メチレン(20ml)中室温で1時間攪拌した。混合物に、ブロム体303(1.32 g, 3.2mmol)と「MS 4 A」(1.00 g)を塩化メチレン(30ml)中室温で1時間攪拌した混合物を滴下し、室温で4日間攪拌した。

【O 2 6 2】 その後不溶物をセライト濾過し、濾液を5%NaHCO₃水、ついで水で洗浄、乾燥後溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲル(80 g)を用いるカラムクロマトグラフィー(クロロホルム)にて分離し、 α -グリコシド体305 α (0.99 g, 59%)および β -グリコシド体305 β (20mg, 1%)をそれぞれ無色油状物質と

して得た。

【0263】化合物 305 α

$[\alpha]_D +31.1^\circ$ (c 1.02, CHCl₃)。

【0264】¹H-NMR (CDCl₃) δ : 2.00, 2.04, 2.09, 2.16(each 3H, each s), 3.37-3.45(1H, m), 3.45-3.52(1H, m), 3.56-3.62(1H, m), 3.76-3.82(1H, m), 3.96(1H, ddd, J_{1,2}=10.02Hz, J_{1,3}=5.62Hz, J_{1,4'}=2.44Hz), 4.08(1H, dd, J_{1,5'}=12.21Hz, J_{1,6'}=2.44Hz), 4.26(1H, dd, J_{1,5'}=12.21Hz, J_{1,6'}=5.62Hz), 4.82(1H, d, J_{1,2}=1.47Hz), 5.12(2H, s), 5.25(1H, dd, J_{1,2}=3.42Hz, J_{1,3}=1.47Hz), 5.26(1H, t, J_{1,4}=10.02Hz, J_{1,5}=10.02Hz), 5.31(1H, dd, J_{1,4}=10.02Hz, J_{1,5}=3.42Hz), 7.3-7.4(5H, m)。

【0265】化合物 305 β

$[\alpha]_D -19.7^\circ$ (c 0.89, CHCl₃)。

【0266】¹H-NMR (CDCl₃) δ : 2.00, 2.05, 2.07, 2.18(each 3H, each s), 3.3-3.4(1H, m), 3.4-3.5(1H, m), 3.64(1H, ddd, J_{1,4}=10.01Hz, J_{1,5}=5.86Hz, J_{1,6'}=2.44Hz), 3.67-3.73(1H, m), 3.88-3.94(1H, m), 4.15(1H, dd, J_{1,5'}=12.21Hz, J_{1,6'}=2.44Hz), 4.27(1H, dd, J_{1,5'}=2.21Hz, J_{1,6}=5.86Hz), 4.63(1H, s), 5.03(1H, dd, J_{1,4}=10.10Hz, J_{1,5}=3.18Hz), 5.11(2H, s), 5.24(1H, t, J_{1,4}=10.01Hz, J_{1,5}=10.01Hz), 5.47(1H, d, J_{1,2}=3.18Hz), 7.3-7.4(5H, m)。

【0267】(b) 2-Benzylloxycarbonyl-2-palmitoylaminoethyl-2,3,4,6-tetra-O-acetyl- α -and- β -D-mannopyranoside(307 α 及び307 β)の合成
減圧下 150°Cで3時間乾燥した粉末「MS 4 A」(2.00g)、塩化亜鉛(0.81g, 5.9mmol)及びアルコール体306(2.57g, 5.9mmol)を塩化メチレン(20ml)中室温で2時間攪拌した混合物に、プロム体303(1.22g, 3.0mmol)と「MS 4 A」(1.00g)を塩化メチレン(20ml)中室温で4時間攪拌した混合物を滴下し、室温で7日間攪拌した。

【0268】その後不溶物をセライト滤過し、滤液を5%NaHCO₃水、ついで水で洗浄、乾燥後溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲル(30g)を用いるカラムクロマトグラフィー(ヘキサン-酢酸エチル3:1)にて分離し、 α -グリコシド体307 α (1.32g, 58%)および β -グリコシド体307 β (54mg, 2%)をそれぞれ無色油状物質として得た。

【0269】化合物 307 α

$[\alpha]_D +33.2^\circ$ (c 1.10, CHCl₃)。

【0270】¹H-NMR (CDCl₃) δ : 0.88(3H, t, J=7.33Hz), 1.2-1.4(24H, m), 1.60-1.68(2H, m), 2.00, 2.05, 2.10, 2.15(each 3H, each s), 2.28(2H, t, J=7.57Hz), 3.86(1H, ddd, J_{1,4}=10.02Hz, J_{1,5}=5.62Hz, J_{1,6'}=2.45Hz), 3.95(1H, dd, J=10.50Hz, J=2.69Hz), 4.02(1H, d, J=10.50Hz, J=3.18Hz), 4.14(1H, dd, J_{1,5'}=12.21Hz, J_{1,6'}=2.45Hz), 4.19(1H, dd, J_{1,5'}=12.21Hz, J_{1,6}=

5.62Hz), 4.69(1H, d, J_{1,2}=1.47Hz), 4.85(1H, ddd, J=7.82Hz, J=3.18Hz, J=2.69Hz), 5.14(1H, dd, J_{1,3}=3.18Hz, J_{1,2}=1.47Hz), 5.20 and 5.26(2H, ABq, J=12.21Hz), 5.21(1H, t, J_{1,3}=10.02Hz, J_{1,4}=10.02Hz), 5.22(1H, dd, J_{1,4}=10.02Hz, J_{1,2}=3.18Hz), 6.47(1H, d, J=7.82Hz), 7.3-7.4(5H, m)。

【0271】化合物 307 β

$[\alpha]_D -10.2^\circ$ (c 0.50, CHCl₃)。

【0272】¹H-NMR (CDCl₃) δ : 0.88(3H, t, J=7.08Hz), 1.2-1.4(24H, m), 1.60-1.68(2H, m), 2.01, 2.02, 2.06, 2.07(each 3H, each s), 2.26(2H, t, J=7.58Hz), 3.59(1H, ddd, J_{1,4}=10.02Hz, J_{1,5}=5.62Hz, J_{1,6'}=2.69Hz), 3.80(1H, dd, J=9.77Hz, J=3.42Hz), 4.13(1H, dd, J_{1,5'}=12.21Hz, J_{1,6'}=2.69Hz), 4.27(1H, dd, J_{1,4}=12.21Hz, J_{1,5}=5.62Hz), 4.37(1H, dd, J=9.77Hz, J=2.93Hz), 4.60(1H, d, J=1.22Hz), 4.84(1H, dd, J=8.06Hz, J=3.42Hz, J=2.93Hz), 5.02(1H, dd, J_{1,4}=10.02Hz, J_{1,2}=3.42Hz), 5.16 and 5.22(2H, ABq, J=12.46Hz), 5.25(1H, t, J_{1,4}=10.02Hz, J_{1,5}=10.02Hz), 5.44(1H, d, J_{1,2}=3.42Hz, J_{1,2}=1.22Hz), 6.34(1H, d, J=8.06Hz), 7.3-7.4(5H, m)。

【0273】(c) 2-Aminoethyl-3,4,6-tetra-O-acetyl-1- α -D-mannopyranoside p-toluene-sulfonate (308)の合成

化合物 305 α (3.70 g, 7.0mmol)とトリル酸1水和物(1.33 g, 7.0mmol)をメタノール(80ml)に溶解し、10%Pd-C (0.70 g)を加え室温、40psiで6時間接触還元を行った。

【0274】触媒を濾去後、濾液を減圧下濃縮して目的物308(4.00 g, quant)を無色泡状物質として得た。

【0275】(d) 2-Palmitoylaminoethyl-2,3,4,6-tetra-O-acetyl- α -D-mannopyranoside (310)の合成
アミン体308(564mg, 1.00mmol)と活性エステル体309(385mg, 1.09mmol)を塩化メチレン(50ml)に溶解し、DMA P(ジメチルアミノピリジン, 224mg, 2.00mmol)を加え、室温で20時間攪拌して反応させた。

【0276】反応液を水、10%クエン酸水、水で順次洗浄、乾燥後溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲル(30g)を用いるカラムクロマトグラフィー(クロロホルム-アセトン50:1)で精製し、目的化合物310を無色粉末として得た(535mg, 85%)。

【0277】 $[\alpha]_D +26.5^\circ$ (c 0.98, CHCl₃)。

【0278】¹H-NMR (CDCl₃) δ : 0.88(3H, t, J=7.08Hz), 1.2-1.4(24H, m), 1.64(2H, m), 2.01, 2.05, 2.10, 2.16(each 3H, each s), 2.21(2H, t, J=7.32Hz), 3.8-3.46(1H, m), 3.52-3.62(2H, m), 3.76-3.82(1H, m), 3.97(1H, ddd, J_{1,4}=10.01Hz, J_{1,5}=5.86Hz, J_{1,6'}=2.44Hz), 4.12(1H, dd, J_{1,5'}=12.21Hz, J_{1,6'}=2.44Hz), 4.26(1H, dd, J_{1,5'}=12.21Hz, J_{1,6}=5.86Hz), 4.82(1H, s), 5.26(1H, d, J_{1,3}=3.42Hz)

z), 5.26(1H, t, $J_{4,5} = 10.01\text{Hz}$, $J_{4,6} = 10.01\text{Hz}$), 5.33(1H, dd, $J_{1,4} = 10.01\text{Hz}$, $J_{1,5} = 3.42\text{Hz}$)。

【0279】(e) 2-Palmitoylaminoethyl α -D-mannopyranoside (311)の合成

化合物310(307mg, 0.49mmol)をメタノール(5ml)に溶解し、28%MeNa in MeOH(20 μ l)を加え室温で6時間攪拌した。

【0280】反応液に「アンバーライトIRC-50」を加えて中和後、溶媒を減圧下留去した。析出した粉末をエーテルで洗浄し目的化合物311を無色粉末として得た(215mg, 96%)。

【0281】 $[\alpha]_D + 36.3^\circ$ (c 0.96, MeOH)。

【0282】 $^1\text{H-NMR}$ (CD₃OD) δ : 0.90(3H, t, $J=7.08\text{Hz}$), 1.2-1.4(24H, m), 1.60(2H, m), 2.19(2H, t, $J=7.57\text{Hz}$), 4.74(1H, s)。

【0283】(f) 化合物 313L の合成

アミン体308(4.19g, 7.4mmol)と活性エステル体 312L(3.23g, 7.4mmol)を塩化メチレン(80ml)に溶解し、DMAP(1.00g, 8.1mmol)を加え室温で3日間攪拌した。

【0284】反応液を塩化メチレンで希釈後、水、10%クエン酸水、水で順次洗浄、乾燥後溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲル(100g)を用いるカラムクロマトグラフィー(クロロホルム→クロロホルム:メタノール 100:1)で精製し、目的化合物313Lを無色泡状物質として得た(4.43g, 84%)。

【0285】 $[\alpha]_D + 21.6^\circ$ (c 0.92, CHCl₃)。

【0286】 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃) δ : 1.43(9H, s), 1.90-2.00(1H, m), 1.99, 2.04, 2.10, 2.15(each 3H, each s), 2.42-2.52(1H, m), 2.54-2.62(1H, m), 3.48-3.58(3H, m), 3.76-3.82(1H, m), 4.02(1H, ddd), 4.09(1H, d d), 4.15-4.23(1H, m), 4.83(1H, d), 5.13(2H, s), 5.25(1H, dd), 5.27(1H, t), 5.34(1H, dd), 6.81(1H, br s), 7.3-7.4(5H, m)。

【0287】(g) 化合物 313D の合成

化合物 313L の合成(前項(f))に準じて化合物 313D を合成した(6.38g, 90%)。

【0288】 $[\alpha]_D + 24.7^\circ$ (c 0.86, CHCl₃)。

【0289】 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃) δ : 1.43(9H, s), 1.86-1.96(1H, m), 1.99, 2.03, 2.10, 2.15(each 3H, each s), 2.12-2.22(1H, m), 2.40-2.50(1H, m), 2.52-2.62(1H, m), 3.40-3.48(1H, m), 3.50-3.60(2H, m), 3.74-3.80(1H, m), 4.00(1H, ddd), $J_{4,5} = 10.02\text{Hz}$, $J_{4,6} = 5.62\text{Hz}$, $J_{5,6}' = 2.44\text{Hz}$, 4.11(1H, dd, $J_{4,6}' = 12.21\text{Hz}$, $J_{5,6}' = 2.44\text{Hz}$), 4.12-4.20(1H, m), 4.28(1H, dd, $J_{4,6}' = 12.21\text{Hz}$, $J_{4,5} = 5.62\text{Hz}$), 4.83(1H, d, $J_{1,2} = 0.9\text{Hz}$), 5.13(2H, s), 5.27(1H, dd, $J_{2,3} = 3.42\text{Hz}$, $J_{2,1} = 0.98\text{Hz}$), 5.27(1H, t, $J_{4,5} = J_{4,6} = 10.02\text{Hz}$), 5.32(1H, dd, $J_{1,2} = 10.02\text{Hz}$, $J_{3,2} = 3.42\text{Hz}$), 7.3-7.4(5H, m)。

【0290】(h) 化合物 314L の合成

ベンジルエステル体 313L(4.43g, 6.2mmol)をエタノール(100ml)に溶解し、10%Pd-C(1.00g)を加え、室温、40psiで3時間接触還元を行った。

【0291】触媒を濾過後、濾液を減圧下濃縮して目的化合物 314L を無色泡状物質として得た(3.84g, quant)。

【0292】(i) 化合物 314D の合成

化合物 313D を出発原料として、化合物 314L の合成(前項(h))に準じて化合物 314D (quant)を得た。

【0293】(j) 化合物 315L の合成

カルボン酸 314L(1.94g, 3.14mmol)を塩化メチレン(70ml)に溶解し、HOsu(361mg, 3.31mmol)とDC(648mg, 3.14mmol)を加え、室温で20時間攪拌して反応させた。反応液にアミン体308(1.77g, 3.14mmol)とDMAP(0.77g, 6.30mmol)を加え、室温で4日間攪拌を続けた。

【0294】この反応混合物を塩化メチレンで希釈後、水、10%クエン酸水、水、5%NaHCO₃水、水で順次洗浄、乾燥後溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲル(100g)を用いるカラムクロマトグラフィー(クロロホルム→クロロホルム:メタノール 100:1)で精製して目的化合物 315L を無色泡状物質として得た(2.06g, 66%)。

【0295】 $[\alpha]_D + 34.5^\circ$ (c 0.76, CHCl₃)。

【0296】 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃) δ : 1.43(9H, s), 1.99(3H, s), 1.99(3H, s), 2.06(6H, s), 2.10(3H, s), 2.11(3H, s), 2.15(6H, s), 4.85(2H, s)。

【0297】(k) 化合物 315D の合成

化合物 314D(3.0g)を出発原料として、化合物 315L の合成に準じて化合物 315D を得た(2.33g, 49%)。

【0298】 $[\alpha]_D + 26.4^\circ$ (c 1.01, CHCl₃)。

【0299】 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃) δ : 1.43(9H, s), 1.99(3H, s), 2.00(3H, s), 2.05(3H, s), 2.10(6H, s), 2.15(3H, s), 4.85(2H, d, $J=1.47\text{Hz}$)。

【0300】(l) 化合物 316L の合成

Boc体 315L(2.81g, 2.83mmol)を氷冷下TFA(30ml)を加え、同温にて1時間半攪拌して反応させた。

【0301】反応液を減圧下濃縮し、目的物 316L を無色油状物質として得た。

【0302】(m) 化合物 316D の合成

化合物 315D を出発原料として、化合物 316L の合成(前項(l))に準じて化合物 316D を得た。

【0303】(n) 化合物 317L の合成

アミン体 316L(642mg, 0.64mmol)と活性エステル体 309(225mg, 0.64mmol)を塩化メチレン(30ml)に溶解し、TEAを加えて中和した。室温で20時間攪拌して反応させた。

【0304】この反応液を塩化メチレンで希釈し、水、10%クエン酸水、水、5%NaHCO₃水、水で順次洗

41

浄、乾燥後溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲル(50g)を用いるカラムクロマトグラフィー(クロロホルム→クロロホルム-メタノール50:1)で精製して目的化合物317Lを得た(339mg, 47%)。

【0305】 $[\alpha]_D +29.3^\circ$ (c 0.99, CHCl₃)。

【0306】 ¹H-NMR(CDCl₃) δ : 0.88(3H, t, J=7.08Hz), 1.2-1.4(24H, m), 1.6-1.7(2H, m), 1.99(6H, s), 2.05(3H, s), 2.06(3H, s), 2.11(3H, s), 2.15(6H, s), 2.21(2H, t, J=7.57Hz), 2.32-2.40(1H, m), 2.40-2.48(1H, m), 4.84(1H, d, J=1.47Hz), 4.86(1H, d, J=1.23Hz)。

【0307】 (o) 化合物317Dの合成

化合物316Dを出発原料として、化合物317Lの合成(前項(n))に準じて化合物317Dを得た(21%)。

【0308】 $[\alpha]_D +29.4^\circ$ (c 0.99, CHCl₃)。

【0309】 ¹H-NMR(CDCl₃) δ : 0.88(3H, t, J=7.08Hz), 1.2-1.4(24H, m), 1.6-1.7(2H, m), 1.99(6H, s), 2.05(3H, s), 2.06(3H, s), 2.11(6H, s), 2.15(3H, s), 2.22(2H, t, J=7.09Hz), 2.32-2.40(1H, m), 2.40-2.48(1H, m), 4.86(1H, s), 4.88(1H, s)。

【0310】 (p) 化合物318Lの合成

化合物317L(272mg, 0.27mmol)をメタノール(4ml)に溶解し、28%MeONa in MeOH(20μl)を加え、室温で3時間攪拌して反応させた。

【0311】 反応液に「アンバーライトIRC-50」を加えて中和後、溶媒を減圧下留去した。析出した粉末をエーテルで洗浄して目的化合物318Lを無色粉末として得た(172mg, 90%)。

【0312】 $[\alpha]_D +36.1^\circ$ (c 0.99, MeOH)。

【0313】 ¹H-NMR(CD₃OD) δ : 0.90(3H, t, J=7.08Hz), 1.2-1.4(24H, m), 1.61(2H, m), 1.86-1.95(1H, m), 2.03-2.10(1H, m), 2.25(2H, t, J=7.82Hz), 2.29(2H, t, J=7.58Hz), 4.76(2H, s)。

【0314】 (q) 化合物318Dの合成

化合物317D(83mg)を出発原料として、化合物318Lの合成(前項(p))に準じて化合物318Dを得た(53mg, 92%)。

【0315】 $[\alpha]_D +40.8^\circ$ (c 0.98, MeOH)。

【0316】 ¹H-NMR(CD₃OD) δ : 0.90(3H, t, J=7.08Hz), 1.2-1.4(24H, m), 1.62(2H, m), 1.86-1.95(1H, m), 2.02-2.10(1H, m), 2.22-2.31(4H, m), 4.30(1H, dd, J=8.55Hz, J=5.62Hz), 4.75(1H, d, J=1.71Hz), 4.76(1H, d, J=1.47Hz)。

【0317】 (r) 合成319Lの合成

カルボン酸314L(496mg, 0.80mmol)を塩化メチレン(20ml)に溶解し、HO-Su(92mg, 0.80mmol)とDC(165mg, 0.80mmol)を加え、室温で20時間攪拌した。ついで、アミン体316L(800mg, 0.80mmol)とDAMP(530mg, 4.33mol)を加え、室温で24時間攪拌して反応させた。

42

【0318】 反応液を塩化メチレンで希釈し、水、10%クエン酸水、水5%NaHCO₃水、水で順次洗浄、乾燥後溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲル(40g)を用いるカラムクロマトグラフィー(クロロホルム→クロロホルム-メタノール50:1)で精製して目的化合物319Lを得た(495mg, 41%)。

【0319】 $[\alpha]_D +32.3^\circ$ (c 1.00, CHCl₃)。

【0320】 ¹H-NMR(CDCl₃) δ : 1.43(9H, s), 1.99(3H, s), 2.00(3H, s), 2.05(3H, s), 2.10(3H, s), 2.11(6H, s), 2.15(6H, s), 2.16(3H, s), 4.85(3H, d, J=1.71Hz)。

【0321】 (s) 化合物319Dの合成

化合物314D(430mg)を出発原料として、化合物319Lの合成(前項(r))に準じて化合物319Dを得た(384mg, 27%)。

【0322】 $[\alpha]_D +36.6^\circ$ (c 1.08, CHCl₃)。

【0323】 ¹H-NMR(CDCl₃) δ : 1.43(9H, s), 1.98(3H, s), 1.99(3H, s), 2.04(3H, s), 2.05(3H, s), 2.06(3H, s), 2.10(9H, s), 2.15(9H, s), 4.85(2H, s), 4.89(1H, s)。

【0324】 (t) 化合物320Lの合成

Boc-体319L(415mg, 0.28mmol)に氷冷下TFA(5ml)を加え、同温度で1時間攪拌して反応させた。反応液を減圧下濃縮し、残渣に塩化メチレン(10ml)を加え、さらに活性エステル体309(98mg, 0.28mmol)とDAMP(169mg, 1.38mmol)を加えて室温で16時間攪拌して反応させた。

【0325】 この反応液を塩化メチレンで希釈し、水、10%クエン酸水、水、5%NaHCO₃水、水で順次洗浄、乾燥後溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲル(30g)を用いるカラムクロマトグラフィー(クロロホルム→クロロホルム-メタノール50:1)で精製し、目的化合物320Lを得た(331mg, 73%)。

【0326】 $[\alpha]_D +32.5^\circ$ (c 1.06, CHCl₃)。

【0327】 ¹H-NMR(CDCl₃) δ : 0.88(3H, t, J=7.08Hz), 1.2-1.4(24H, m), 1.98(3H, s), 1.99(3H, s), 2.00(3H, s), 2.05(3H, s), 2.06(3H, s), 2.10(3H, s), 2.11(6H, s), 2.15(6H, s), 2.16(3H, s), 4.83(1H, s), 4.85(2H, s)。

【0328】 (u) 化合物220Dの合成

化合物319D(250mg)を出発原料として、化合物320Lの合成(前項(t))に準じて化合物320Dを得た(102mg, 37%)。

【0329】 $[\alpha]_D +38.1^\circ$ (c 0.93, CHCl₃)。

【0330】 ¹H-NMR(CDCl₃) δ : 0.88(3H, t, J=7.08Hz), 1.2-1.4(24H, m), 1.55-1.65(2H, m), 1.98(3H, s), 1.99(3H, s), 2.04(6H, s), 2.06(3H, s), 2.11(9H, s), 2.15(9H, s), 4.83(1H, d, J=0.73Hz), 4.87(1H, s), 4.88(1H, s)。

【0331】 (v) 化合物321Lの合成

43

化合物 320L (273mg, 0.17mmol) をメタノール (4ml) に溶解し、28% MeONa in MeOH (20μl) を加え、室温で4時間攪拌して反応させた。

【0332】 反応液に「アンバーライトIRC-50」を加えて中和後、溶媒を減圧下留去した。析出した粉末をエーテルで洗浄して目的物 321L を無色粉末として得た (154mg, 82%)。

【0333】 $[\alpha]_D +36.1^\circ$ (c 0.71, MeOH)。

【0334】 $^1\text{H-NMR}$ (CD₃OD) δ : 0.90 (3H, t, J=7.08Hz), 1.2-1.4 (24H, m), 1.61 (2H, m), 1.89 (2H, m), 2.08 (2H, m), 2.26 (2H, t, J=7.33Hz), 2.30 (2H, t, J=7.57Hz), 2.35 (2H, t, J=7.33Hz), 4.77-4.78 (3H, m)。

【0335】 (w) 化合物 321D の合成

化合物 320D (90mg) を出発原料として、化合物 321L の合成 (前項(v)) に準じて化合物 321D を得た (56mg, 90%)。

【0336】 $[\alpha]_D +37.9^\circ$ (c 0.92, MeOH)。

【0337】 $^1\text{H-NMR}$ (CD₃OD) δ : 0.90 (3H, t, J=7.08Hz), 1.2-1.4 (24H, m), 1.61 (2H, m), 1.85-1.96 (2H, m), 2.03-2.14 (2H, m), 2.24-2.38 (6H, m), 4.76 (1H, d, J=1.71Hz), 4.77 (2H, d, J=1.22Hz)。

【0338】 (x) 化合物 322 の合成

ベンジルエステル体 307α (6.44g, 8.4mmol) をエタノール (130ml) に溶解し、10% Pd-C (0.32g) を加え、室温、40psi で3時間半接触還元を行った。

【0339】 触媒を濾過後、濾液を減圧下濃縮し、目的物 322 を無色泡状物質として得た (5.65g, quant)。

【0340】 (y) 化合物 323 の合成

カルボン酸 322 (693mg, 1.03mmol) を塩化メチレン (20ml) に溶解し、HOsu (119mg, 1.03mmol) と DCC (213mg, 1.03mmol) を加え室温で19時間攪拌した。ついで、アミン体 308 (580mg, 1.03mmol) と DMAp (252mg, 2.06mmol) を加え、室温で2日間攪拌して反応させた。

【0341】 反応液を塩化メチレンで希釈し、水、10% クエン酸水、水、5% NaHCO₃ 水、水で順次洗浄、乾燥後溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲル (50g) を用いるカラムクロマトグラフィー (トルエン-酢酸エチル 2:3) で精製し、目的化合物 323 を無色泡状物質として得た (771mg, 71%)。

【0342】 $[\alpha]_D +41.2^\circ$ (c 1.05, CHCl₃)。

【0343】 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃) δ : 0.88 (3H, t, J=7.08Hz), 1.2-1.4 (24H, m), 1.63 (2H, m), 1.98 (3H, s), 2.00 (3H, s), 2.04 (3H, s), 2.06 (3H, s), 2.10 (3H, s), 2.11 (3H, s), 2.15 (3H, s), 2.26 (2H, t, J=7.08Hz), 4.86 (1H, d, J=1.47Hz), 4.90 (1H, d, J=0.98Hz)。

【0344】 (z) 化合物 324 の合成

化合物 323 (369mg, 0.35mmol) をメタノール (5ml) に溶解し、28% MeONa in MeOH (20μl) を加え、室温で4時間攪拌して反応させた。

44

【0345】 反応液に「アンバーライトIRC-50」を加えて中和後、溶媒を減圧下留去した。析出した粉末をエーテルで洗浄し、目的物 324 を無色粉末として得た (27mg, 91%)。

【0346】 $[\alpha]_D +45.1^\circ$ (c 0.98, MeOH)。

【0347】 $^1\text{H-NMR}$ (CD₃CD) δ : 0.90 (3H, t, J=7.08Hz), 1.2-1.4 (24H, m), 1.61 (2H, m), 2.27 (2H, t, J=7.33Hz), 4.78 (2H, s)。

(a') 化合物 325 の合成

カルボン酸 322 (539mg, 0.80mmol) を塩化メチレン (20ml) に溶解し、HOsu (92mg, 0.80mmol) と DCC (165mg, 0.80mmol) を加え、室温で20時間攪拌した。ついで、アミン体 316L (800mg, 0.80mmol) と DMAp (530mg, 4.33mmol) を加え、室温で2日間攪拌して反応させた。

【0348】 反応液を塩化メチレンで希釈し、水、10% クエン酸水、水、5% NaHCO₃ 水、水で順次洗浄、乾燥後溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲル (40g) を用いるカラムクロマトグラフィー (クロロホルム→クロロホルム-メタノール 100:1) で精製し、目的化合物 325 を無色泡状物質として得た (715mg, 58%)。

【0349】 $[\alpha]_D +30.8^\circ$ (c 1.00, CHCl₃)。

【0350】 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃) δ : 0.88 (3H, t, J=7.08Hz), 1.2-1.4 (24H, m), 1.98 (3H, s), 1.99 (3H, s), 2.04 (3H, s), 2.05 (3H, s), 2.05 (3H, s), 2.11 (9H, s), 2.14 (3H, s), 2.15 (3H, s), 2.32 (2H, t, J=7.82Hz), 2.44 (2H, m), 4.83 (1H, d, J=0.98Hz), 4.83 (1H, d, J=1.47Hz), 4.88 (1H, d, J=1.23Hz)。

【0351】 (b') 化合物 326 の合成

化合物 325 (183mg, 0.12mmol) をメタノール (5ml) と水 (0.5ml) の混合溶媒に溶解し、TEA (50μl) を加え、室温で2日間攪拌して反応させた。

【0352】 反応液に「アンバーライトIRC-50」を加えて中和後、溶媒を減圧下留去した。析出した粉末をエーテルで洗浄して目的物 326 を無色粉末として得た (122mg, 99%)。

【0353】 $[\alpha]_D +36.5^\circ$ (c 0.98, MeOH)。

【0354】 $^1\text{H-NMR}$ (CD₃CD) δ : 0.90 (3H, t, J=7.08Hz), 1.2-1.4 (24H, m), 1.62 (2H, m), 1.88-1.98 (1H, m), 2.06-2.18 (1H, m), 2.27-2.36 (4H, m), 4.77 (2H, d, J=1.47Hz)。

【0355】 (c') 化合物 329 の合成

カルボン酸 328 (405mg, 0.50mmol) を塩化メチレン (10ml) に溶解し、HOsu (63mg, 0.55mmol) と DCC (13mg, 0.55mmol) を加え、室温で19時間攪拌した。ついでアミン体 308 (280mg, 0.50mmol) と DMAp (122mg, 1.00mmol) を加え、室温で20時間攪拌して反応させた。

【0356】 反応液を塩化メチレンで希釈し、水、10% クエン酸水、水、5% NaHCO₃ 水、水で順次洗浄、乾燥後溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲル (60g)

45

g) を用いるカラムクロマトグラフィー(クロロホルム→クロロホルム-メタノール 100:1)で精製した。再度、シリカゲル(60 g)を用いるカラムクロマトグラフィー(アセトニトリル-ジソプロピルエーテル 3:2)で精製して目的化合物329を得た(186 mg, 32%)。

【0357】 $[\alpha]_D +12.7^\circ$ (c 1.01, CHCl₃)。

【0358】 ¹H-NMR(CDCl₃) δ: 0.88(3H, t, J=7.08 Hz), 1.2-1.4(24H, m), 1.89(3H, s), 1.99(3H, s), 2.02(3H, s), 2.04(3H, s), 2.06(3H, s), 2.10(3H, s), 2.14(3H, s), 2.15(6H, s), 2.26(2H, t, J=6.84 Hz), 2.59(1H, d, d, J_{α,β}=12.94 Hz, J_{α,γ}=4.64 Hz), 3.84(3H, s), 4.84(1H, d, J=1.47 Hz)。

【0359】 (d') 化合物330の合成

化合物329(170 mg, 0.14 mmol)をメタノール(4 ml)と水(1 ml)の混合溶媒に溶解し、TEA(50 μl)を加え、室温で2日間攪拌した。保護基が完全には除去されないため、0.1 N水酸化ナトリウム水(5 ml)を追加しさらに室温で3日間攪拌を続けて反応させた。

【0360】 反応液に「アンバーライトIRC-50」を加えて中和後、溶媒を減圧留去した。析出した粉末をエーテルで洗浄し目的物330を無色粉末として得た(88 mg, 73%)。

【0361】 (e') 化合物331の合成(図3 f)

α -セチルステアリン酸(335 mg)に塩化チオニル(3 ml)を加え、2時間加熱還流した。過剰の塩化チオニルを留去し、ベンゼンを加え、溶媒を留去した。この操作を3回繰り返したのち、残渣を塩化メチレン(3 ml)に溶解した。この溶液をマンノース誘導体308(0.6 mmol相当)およびトリエチルアミン(0.18 ml)の塩化メチレン(1.5 ml)溶液に氷冷下滴下した後、室温にて終夜攪拌した。反応液を水及び半飽和食塩水にて洗浄し、硫酸マグネシウムにて乾燥した。溶媒を留去し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(シリカゲル 40 g、トルエン:酢酸エチルエステル=88:12)にて精製してアミド体(464 mg)を得た。

【0362】 $[\alpha]_D^{25} +16.5^\circ$ (c 1.2, クロロホルム)。

【0363】 IR(KBr) : 3450, 3360, 1755, 1640, 1550 cm⁻¹。

【0364】 ¹H-NMR(CDCl₃) : 0.88(3H, t, J=7 Hz), 1.22-1.25(56H, m), 2.01(3H, s), 2.05(3H, s), 2.10(3H, s), 2.16(3H, s), 3.97(1H, ddd, J=2.5, 5.5, 8 Hz), 4.10(1H, dd, J=2.5, 12 Hz), 4.28(1H, dd, J=5.5, 12 Hz), 4.81(1H, d, J=1.5 Hz), 5.26(1H, dd, J=1.5, 3.5 Hz), 5.27(1H, dd, J=8, 10 Hz), 5.32(1H, dd, J=3.5, 10 Hz), 5.85(1H, t, J=6 Hz)。

【0365】 R_f=0.24 (トルエン:酢酸エチルエステル=4:1)。

【0366】 上記で得たアミド体(360 mg)のメタノール(30 ml)溶液にナトリウムメトキシド(28%メタノール溶

10

液 80 μl)を加え、室温にて終夜攪拌した。塩化メチレンを加えて析出した粉末を溶解した後「アンバーリスト15 E」を液性が中性になるまで加えた後樹脂を濾去し、濾液を濃縮し、残渣を「セファデックス LH-20」(メタノール:クロロホルム=1:1)にて精製し、目的化合物331(256 mg)を得た。

【0367】 $[\alpha]_D^{25} +22.2^\circ$ (c 1.2, クロロホルム:メタノール=1:1)。

【0368】 IR(KBr) : 3440, 3430, 1650, 1545 cm⁻¹。

【0369】 ¹H-NMR(CD₃OD) : 0.89(3H, t, J=7 Hz), 1.27(56H, m), 1.4(2H, m), 1.55(2H, m), 2.15(1H, m)。

【0370】 R_f=0.51 (クロロホルム:メタノール=9:1)。

【0371】 (f') 化合物331の合成(図3 g)

1) 化合物327の合成

α -D-マンノースペンタアセテート(化合物302)(3.90 g)と2-[2-(2-クロロエトキシ)エトキシ]エタノール(3.37 g)を塩化メチレン(200 ml)に溶解し、BF₃·E_tO(5.68 g)を加え、室温で5日間攪拌した。反応液を塩化メチレンで希釈し、水、5% NaHCO₃水及び水で順次洗浄し、乾燥後溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲル(200 g)を用いるカラムクロマトグラフィー(クロロホルム)で精製し、 α -グリコシド化合物327(4.13 g)を無色油状物として得た。

【0372】 $[\alpha]_D^{25} +38.7^\circ$ (c 1.51, CHCl₃)。

【0373】 ¹H-NMR(CDCl₃) δ: 2.04(3H, s), 2.05(3H, s), 2.10(3H, s), 2.16(3H, s), 3.63-3.70(9H, m), 3.75-3.85(3H, m), 4.07(1H, ddd, J=2.4 Hz, 5.1 Hz, 10.0 Hz), 4.11(1H, dd, J=2.4 Hz, 12.2 Hz), 4.29(1H, dd, J=4.9 Hz, 12.2 Hz), 4.88(1H, d, J=1.5 Hz), 5.27(1H, dd, J=1.5 Hz, 3.4 Hz), 5.29(1H, t, J=10.0 Hz), 5.36(1H, dd, J=3.4 Hz, 10.0 Hz)。

【0374】 2). 化合物328の合成

クロロ体化合物327(3.68 g)をDMF(50 ml)に溶解し、アジ化ナトリウム(0.72 g)を加え、60°Cで24時間攪拌した。反応液を酢酸エチルで希釈し、水洗し、乾燥後溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲル(150 g)を用いるカラムクロマトグラフィー(クロロホルム-アセトン10:1)で精製し、アジド体化合物328(3.05 g)を無色油状物として得た。

【0375】 $[\alpha]_D^{25} +35.6^\circ$ (c 2.54, CHCl₃)。

【0376】 ¹H-NMR(CDCl₃) δ: 1.99(3H, s), 2.04(3H, s), 2.11(3H, s), 2.16(3H, s), 3.40(2H, t, J=5.1 Hz), 3.62-3.86(10H, m), 4.06(1H, ddd, J=2.4 Hz, 4.9 Hz, 10.0 Hz), 4.10(1H, dd, J=2.4 Hz, 12.2 Hz), 4.29(1H, dd, J=4.9 Hz, 12.2 Hz), 4.88(1H, d, J=1.5 Hz), 5.27(1H, dd, J=1.5 Hz, 3.4 Hz), 5.29(1H, t, J=10.0 Hz), 5.36(1H, dd, J=3.4 Hz, 10.0 Hz)。

【0377】 3) 化合物329の合成

50

47

アジド体化合物328(386mg)とp-トルエンスルホン酸(145mg)をエタノール(20ml)に溶解し、リンドラー触媒(770mg)を加え、室温50ps.iで7.5時間接触還元を行った。触媒を濾去後、濾液を減圧下濃縮し、アミン体化合物329を得た。

【0378】4) 化合物330の合成

2-(1-ヘキサデシル)オクタデカン酸(153mg)をヘキサン(15ml)と塩化メチレン(20ml)の混合溶媒に溶解し、N-ヒドロキシスクシンイミド(35mg)とN'-ジンクロヘキシカルボジイミド(62mg)を加え、室温で24時間攪拌した。反応混合物にアセトニトリル(15ml)に溶解したアミン体化合物329(235mg)を加え、ついでトルエチルアミン(67mg)を加えた後、室温で23時間攪拌した。不溶物を濾去し、濾液をクロロホルムで希釈し、水洗し、乾燥後溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲル(60g)を用いるカラムクロマトグラフィー(クロロホルム-メタノール150:1)で精製した。再度、シリカゲル(60g)を用いるカラムクロマトグラフィー(ヘキサン-酢酸エチル5:4)で精製し、目的化合物(130mg)を無色油状物として得た。

【0379】 $[\alpha]_D +18.2^\circ$ (c 1.02, CHCl₃)。

【0380】¹H-NMR(CDCl₃) δ : 0.88(6H, t, J=6.8Hz), 1.20-1.33(56H, m), 1.34-1.43(2H, m), 1.53-1.62(2H, m), 2.00(3H, s), 2.04(3H, s), 2.11(3H, s), 2.16(3H, s), 3.47(2H, q), 3.55(2H, t), 3.60-3.73(7H, m), 3.80-3.85(1H, m), 4.07(1H, ddd, J=2.4Hz, 4.9Hz, 10.0Hz), 4.12(1H, dd, J=2.4Hz, 12.2Hz), 4.29(1H, dd, J=4.9Hz), 4.89(1H, d, J=1.7Hz), 5.27(1H, dd, J=1.7Hz, 3.4Hz), 5.30(1H, t, J=10.0Hz), 5.36(1H, dd, J=3.4Hz, 10.0Hz), 6.06(1H, m)。

【0381】5) 化合物331の合成

化合物330(123mg)をメタノール(10ml)に溶解し、28%NaOME in MeOH(20μl)を加え、室温で4時間攪拌した。反応液に「アンバーライトIRC-50」を加え、不溶物を濾去後濾液を減圧下濃縮乾固した。残渣にクロロホルムを加え、不溶物を濾去後濾液を減圧下濃縮乾固し、残渣を冰冷下ヘキサンで洗浄して目的化合物231(101mg)を無色粉末として得た。

【0382】 $[\alpha]_D +19.5^\circ$ (c 0.59, CHCl₃)。

【0383】¹H-NMR(CDCl₃) δ : 0.88(6H, t, J=6.8Hz), 1.20-1.33(56H, m), 1.34-1.44(2H, m), 1.52-1.61(2H, m), 2.00(1H, m), 3.42-3.96(18H, m), 4.89(1H, s), 6.10(1H, m)。

【0384】(g') 化合物333の合成(図3h)

1) 化合物332の合成

アミン体化合物329(210mg)とパルミチン酸N-ヒドロキシスクシンイミドエステル(113mg)を塩化メチレン(20ml)に溶解し、トリエチルアミン(65mg)を加え、室温で4時間攪拌した。反応液を塩化メチレンで希釈し、水、10%クエン酸水及び水で順次洗浄し、乾燥後溶

50

48

媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲル(50g)を用いるカラムクロマトグラフィー(クロロホルム-メタノール100:1)で精製し、目的化合物332(194mg)を得た。

【0385】 $[\alpha]_D +23.7^\circ$ (c 1.07, CHCl₃)。

【0386】¹H-NMR(CDCl₃) δ : 0.88(3H, t, J=6.8Hz), 1.23-1.33(24H, m), 1.63(2H, m), 2.00(3H, s), 2.04(3H, s), 2.11(3H, s), 2.16(3H, s), 2.17(2H, t, J=7.8Hz), 3.45(2H, q), 3.56(2H, t), 3.60-3.73(7H, m), 3.80-3.85(1H, m), 4.07(1H, ddd, J=2.4Hz, 4.9Hz, 10.0Hz), 4.11(1H, dd, J=2.4Hz, 12.2Hz), 4.28(1H, dd, J=4.9Hz, 12.2Hz), 4.89(1H, d, J=1.5Hz), 5.27(1H, dd, J=1.5Hz, 3.4Hz), 5.30(1H, t, J=10.0Hz), 5.36(1H, dd, J=3.4Hz, 10.0Hz), 6.06(1H, m)。

【0387】2) 化合物333の合成

化合物332(185mg)をメタノール(5ml)に溶解し、28%NaOME in MeOH(20μl)を加え、室温で4時間攪拌した。反応液に「アンバーライトIRC-50」を加え、不溶物を濾去後濾液を減圧下濃縮乾固した。残渣にクロロホルムを加え、不溶物を濾去後濾液を減圧下濃縮乾固し、残渣をエーテルで洗浄して目的化合物333(128mg)を無色粉末として得た。

【0388】 $[\alpha]_D +28.2^\circ$ (c 1.02, CHCl₃)。

【0389】¹H-NMR(CDCl₃) δ : 0.88(3H, t, J=6.6Hz), 1.20-1.34(24H, m), 1.62(2H, m), 2.18(2H, t, J=7.6Hz), 3.42-3.93(18H, m), 4.88(1H, s), 6.31(1H, m)。

【0390】(h') 化合物339の合成(図3i)

1) 化合物336の合成

減圧下150°Cで1時間乾燥した粉末「モレキユラーシープ4A」(20.0g)、塩化亜鉛(12.1g)および6-ベンジルオキシカルボニルアミノ-1-ヘキサノール(3.0.0g)を塩化メチレン(100ml)中室温で2時間攪拌した。一方、プロム体化合物303(24.5g)と「モレキユラーシープ4A」(15.0g)を塩化メチレン(400ml)中室温で2時間攪拌後、上記反応混合液に滴下した。室温で10日間攪拌後不溶物をセライト濾去し、濾液を5%NaHCO₃水、ついで水で洗浄し、乾燥後溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲル(800g)を用いるカラムクロマトグラフィー(クロロホルム)で分離し、α-グリコシド体化合物336(9.3g)を無色油状物質として得た。

【0391】 $[\alpha]_D +34.0^\circ$ (c 1.27, CHCl₃)。

【0392】¹H-NMR(CDCl₃) δ : 1.32-1.40(2H, m), 1.49-1.55(2H, m), 1.56-1.64(2H, m), 1.99, 2.04, 2.10, 2.15(each 3H, each s), 3.15-3.25(2H, m), 3.40-3.47(1H, m), 3.64-3.70(1H, m), 3.97(1H, ddd, J=10.01Hz, 5.37Hz, 2.44Hz), 4.11(1H, dd, J=12.21Hz, 2.44Hz), 4.28(1H, dd, J=12.21Hz, 5.37Hz), 4.79(1H, d, J=1.47Hz), 4.82(1H, br, NH), 5.09(2H, s), 5.22(1H, dd, J=3.42Hz, 1.47Hz), 5.27(1H, t, J=10.01Hz), 5.34(1H, dd, J=10.

49

01Hz, 3.42Hz), 7.3-7.4(5H, m)。

【O 3 9 3】 2) 化合物337 の合成

化合物336 (3.03g) と p-トルエンスルホン酸 1水和物 (0.66g) をメタノール (40ml) に溶解し、10% Pd-C (0.20g) を加え室温50ps iで3時間接触還元を行った。触媒を濾去後、濾液を減圧下濃縮して目的物 (2.10g)を得た。

【O 3 9 4】 3) 化合物338 の合成

N-t-ブトキシカルボニル-L-グルタミン酸 (58mg) をアセトニトリル (10ml) に溶解し、N-ヒドロイシスクシンイミド (60mg) と N, N'-ジシクロヘキシリカルボイミド (107mg) を加え、室温で3時間攪拌した。反応液にアミン体化合物337 (321mg) とトリエチルアミン (105mg) を加え、室温で16時間攪拌を続けた。不溶物を濾去し、濾液を酢酸エチルで希釈後、水、10%クエン酸水、水、5%NaCO₃水及び水で順次洗浄し、乾燥後溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲル (40g) を用いるカラムクロマトグラフィー (クロロホルム→クロロホルム:メタノール 100:1) で精製し、目的化合物 (218mg) を無色泡状物質として得た。

【O 3 9 5】 $[\alpha]_D +34.0^\circ$ (c 0.90, CHCl₃)。

【O 3 9 6】 ¹H-NMR(CDCl₃) δ : 1.44(9H, s), 2.00(6H, s), 2.05(6H, s), 2.16(6H, s), 4.80(2H, s)。

【O 3 9 7】 4) 化合物339 の合成

化合物338 (43mg) をメタノール (3ml) に溶解し、28%ナトリウムメトキシドメタノール溶液 (20μl) を加え、室温で1.5時間攪拌した。反応液「アンバーライトIRC-50」を加えて中和後、溶媒を減圧下留去した。析出した粉末をエーテルで洗浄し目的化合物 (24mg) を無色粉末として得た。

【O 3 9 8】 ¹H-NMR(CD₃OD) δ : 1.44(9H, s), 4.72(2H, d, J=1.47Hz)。

【O 3 9 9】 (i') 化合物341 の合成 (図3 j)

1) 化合物340 の合成

N α-t-ブトキシカルボニル-L-グルタミルタミン酸 (化合物840) (61mg) をアセトニトリル (10ml) に溶解し、N-ヒドロキシスクシンイミド (61mg) と N, N'-ジシクロヘキシリカルボイミド (110mg) を加え、室温で1時間攪拌した。ついで、アミン体化合物337 (330mg) とトリエチルアミン (108mg) を加え、室温で1.5時間攪拌した。不溶物を濾去し、濾液を酢酸エチルで希釈し、水、10%クエン酸水、水、5%NaHCO₃水及び水で順次洗浄し、乾燥後溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲル (50g) を用いるカラムクロマトグラフィー (クロロホルム→クロロホルム:メタノール 50:1) で精製し、目的化合物 (220mg) を得た。

【O 4 0 0】 $[\alpha]_D +35.4^\circ$ (c 0.92, CHCl₃)。

【O 4 0 1】 ¹H-NMR(CDCl₃) δ : 1.44(9H, s), 1.99(6H, s), 2.00(6H, s), 2.05(3H, s), 2.11(9H, s), 2.16(9H, s), 4.80(3H, d, J=1.47Hz)。

50

【O 4 0 2】 2) 化合物341 の合成

化合物340 (95mg) をメタノール (3ml) に溶解し、28%ナトリウムメトキシドメタノール溶液 (20μl) を加え、室温で5時間攪拌した。反応液に「アンバーライトIRC-50」を加えて中和後、溶媒を減圧下留去した。析出した粉末エーテルで洗浄し、目的化合物 (54mg) を無色粉末として得た。

【O 4 0 3】 ¹H-NMR(CDCl₃) δ : 1.45(9H, s), 4.73(3H, s)。

10 【O 4 0 4】 (j') 化合物335 の合成 (図3 k)

1) 化合物334 の合成

トリカルボン酸体化合物840 (80mg) をアセトニトリル (10ml) に溶解し、HOsu (81mg) と DCC (144mg) を加え、室温で3時間攪拌した。反応混合物にアミン体化合物329 (495mg) とトリエチルアミン (154mg) を加え、室温で5時間攪拌した。不溶物を濾去し、濾液をクロロホルムで希釈し、水洗し、乾燥後溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲル (50g) を用いるカラムクロマトグラフィー (クロロホルム:メタノール 20:1) で精製し、目的化合物334 (307mg) を無色油状物として得た。

【O 4 0 5】 2) 化合物335 の合成

化合物334 (73mg) をメタノール (3ml) に溶解し、28% NaOME in MeOH (20μl) を加え、室温で2時間攪拌した。反応液に「アンバーライトIRC-50」を加え、不溶物を濾去後濾液を減圧下濃縮乾固し、残渣をエーテルで洗浄して目的化合物335 を無色粉末として得た。

【O 4 0 6】 ¹H-NMR(CD₃OD) δ : 1.44(9H, s), 1.82-1.96(2H, m), 1.96-2.12(2H, m), 2.31(2H, t, J=7.6Hz), 2.35(2H, t, J=7.6Hz)。

30 【O 4 0 7】 実施例4 (アセチルガラクトサミン系誘導体の合成)

本実施例における反応式を図4 a 乃至図4 b に示す。

【O 4 0 8】 本実施例における旋光度は全て25°Cでの測定値である。

【O 4 0 9】 (a) 1,3,4,6-Tetra-O-acetyl-2-deoxy-2-(2,2,2-trichloroethoxycarbonylamino)-D-galactopyranose (403) の合成

ガラクトサミン401 (5.00 g, 23.2mmol) を水 (70ml) に溶解し、氷冷攪拌下、NaHCO₃ (5.00 g, 59.5mmol) と trichloroethoxycarbonyl chloride (7.35 g, 34.7mmol) を加え、ついで室温にて2日間攪拌した。析出した結晶を濾取し、氷水で洗浄した。濾液と洗液を合わせて減圧下濃縮し、析出した結晶を濾取し、氷水で洗浄した。得られた結晶 (6.45 g) をビリジン (26ml) に溶解し、無水酢酸 (20ml) を加え、室温で1夜攪拌して反応させた。

50 【O 4 1 0】 反応液を酢酸エチルで希釈し、水、クエン酸水、水、NaHCO₃水、水で順次洗浄、乾燥後溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲル (250g) を用いる

51

カラムクロマトグラフィー(ヘキサン-酢酸エチル3:1)で精製し、目的化合物403を無色油状物として得た(9.27g, 76%)。

【0411】(b) 3,4,6-Tri-O-acetyl-2-deoxy-2-(2,2,2-trichloroethoxycarbonylamino)- α -D-galactopyranosyl bromide(404)の合成
化合物403(8.72g, 16.7mmol)を25%HBr-AcOH(21ml)に溶解し、室温で19時間攪拌して反応させた。

【0412】反応液を酢酸エチルで希釈し、水で3回、NaHCO₃水で2回洗浄し、乾燥後溶媒を減圧下留去し、目的化合物404を黒褐色泡状物として得た(7.99g, 88%)。この物は精製することなく次の反応に用いた。

【0413】¹H-NMR(CDCl₃) δ: 2.02(3H, s), 2.07(3H, s), 2.18(3H, s), 4.12(1H, dd, J_{5,6}=6.35Hz, J_{5,6'}=11.48Hz), 4.21(1H, dd, J_{5,6'}=6.35Hz, J_{5,6'}=11.48Hz), 4.37(1H, ddd, J_{1,2}=3.67Hz, J_{2,3}=9.53Hz, J_{1,3}=11.24Hz), 4.48(1H, t, J_{5,6}=J_{5,6'}=6.35Hz), 4.67(1H, d, J=11.97Hz), 4.83(1H, d, J=11.97Hz), 5.16(1H, d, J_{2,3}=9.53Hz), 5.28(1H, dd, J_{3,4}=3.18Hz, J_{2,3}=11.24Hz), 5.49(1H, d, J_{3,4}=3.18Hz), 6.62(1H, d, J_{1,2}=3.67Hz)。

【0414】(c) 6-Chlorohexyl 3,4,6-tri-O-acetyl-2-deoxy-2-(2,2,2-trichloroethoxycarbonylamino)- α -D-galactopyranoside(406)の合成

プロム体404(3.75g, 6.9mol)とアルコール体405(1.88g, 13.8mmol)を塩化メチレン(100ml)に溶解し、臭化亜鉛(3.11g, 13.8mmol)を加え、室温で2日間攪拌して反応させた。

【0415】反応混合物を塩化メチレンで希釈し、水、5%NaHCO₃水、水で洗浄、乾燥後溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲル(150g)を用いるカラムクロマトグラフィー(ヘキサン-酢酸エチル5:1)にて精製し、目的化合物406を無色油状物質として得た(2.90g, 70%)。

【0416】[α]_D+74.0°(c 1.11, CHCl₃)。

【0417】¹H-NMR(CDCl₃) δ: 1.36-1.43(2H, m), 1.46-1.52(2H, m), 1.60-1.68(2H, m), 1.77-1.83(2H, m), 1.98(3H, s), 2.05(3H, s), 2.17(3H, s), 3.45-3.50(1H, m), 3.55(2H, t, J=6.59Hz), 3.69-3.74(1H, m), 4.08-4.13(2H, m), 4.17(1H, t, J_{5,6}=J_{5,6'}=6.59Hz), 4.29-(1H, ddd, J_{1,2}=3.42Hz, J_{2,3}=10.02Hz, J_{1,3}=11.24Hz), 4.65(1H, d, J=11.97Hz), 4.82(1H, d, J=11.97Hz), 4.92(1H, d, J_{3,4}=3.42Hz), 5.10(1H, d, J_{2,3}=11.02Hz), 5.16(1H, dd, J_{3,4}=3.18Hz, J_{2,3}=11.24Hz), 5.40(1H, d, J_{3,4}=3.18Hz)。

【0418】(d) 6-Cholorohexyl 3,4,6-tri-O-acetyl-2-deoxy-2-acetamido- α -D-galactopyranoside(407)の合成

50 【0428】(g) 化合物411の合成

52

化合物406(1.95g, 3.25mmol)と無水酢酸(4ml)を酢酸(20ml)溶解し、亜鉛末(2.00g)を少しづつ加え、その後室温で4時間半攪拌を続けた。

【0419】不溶物をセライト濾過し、濾液を減圧濃縮した。残渣を酢酸エチルと水に分配し、有機層を水、NaHCO₃水および水で洗浄、乾燥後溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲル(60g)を用いるカラムクロマトグラフィー(クロロホルム)にて精製し、目的化合物407無色油状物質として得た(1.42g, 94%)。

【0420】[α]_D+82.8°(c 1.04, CHCl₃)。

【0421】¹H-NMR(CDCl₃) δ: 1.36-1.42(2H, m), 1.46-1.54(2H, m), 1.60-1.67(2H, m), 1.77-1.83(2H, m), 1.97(3H, s), 2.00(3H, s), 2.05(3H, s), 2.17(3H, s), 3.42-3.47(1H, m), 3.56(2H, t, J=6.59Hz), 3.66-3.72(1H, m), 4.06-4.17(3H, m), 4.58(1H, ddd, J_{1,2}=3.67Hz, J_{2,3}=9.77Hz, J_{1,3}=11.24Hz), 4.88(1H, d, J_{1,2}=3.67Hz), 5.16(1H, dd, J_{3,4}=3.18Hz, J_{2,3}=11.24Hz), 5.37(1H, d, J_{3,4}=3.18Hz), 5.54(1H, d, J_{2,3}=9.77Hz)。

【0422】(e) 6-Azidohexyl 3,4,6-tri-O-acetyl-2-deoxy-2-acetamido- α -D-galactopyranoside(408)の合成

化合物407(1.41g, 3.03mmol)をDMF(25ml)に溶解し、アジ化ナトリウム(0.29g, 4.46mmol)を加え、浴温50~60°Cで18時間攪拌して反応させた。

【0423】反応混合物を酢酸エチルで希釈し、水洗、乾燥後溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲル(60g)を用いるカラムクロマトグラフィー(クロロホルム)にて精製し、目的化合物408を無色油状物質として得た(1.40g, 98%)。

【0424】[α]_D+84.9°(c 1.72, CHCl₃)。

【0425】¹H-NMR(CDCl₃) δ: 1.36-1.46(4H, m), 1.58-1.66(4H, m), 1.97(3H, s), 2.00(3H, s), 2.05(3H, s), 2.17(3H, s), 3.30(2H, t, J=6.84Hz), 3.42-3.47(1H, m), 3.68-3.72(1H, m), 4.06-4.18(3H, m), 4.57(1H, ddd, J_{1,2}=3.67Hz, J_{2,3}=9.77Hz, J_{1,3}=11.24Hz), 4.87(1H, d, J_{1,2}=3.67Hz), 5.16(1H, dd, J_{3,4}=3.18Hz, J_{2,3}=11.24Hz), 5.37(1H, d, J_{3,4}=3.18Hz), 5.86(1H, d, J_{2,3}=9.77Hz)。

【0426】(f) 6-Aminohexyl 3,4,6-tri-O-acetyl-2-deoxy-2-acetamido- α -D-galactopyranoside p-toluensulfonate(409)の合成

化合物408(820mg, 1.74mmol)とトシリ酸1水和物(330mg, 1.74mmol)をエタノール(30ml)に溶解し、リンドラー触媒(430mg)を加え、室温、50psiで1時間半接触還元を行った。

【0427】触媒を濾過後、濾液を減圧下濃縮し、目的化合物409を無色泡状物質として得た(1.00g, 93%)。

53

カルボン酸410(64mg, 0.17mmol) をアセトニトリル(10ml)に溶解し、HO-Su(65mg, 0.56mmol)とDCC(116mg, 0.56mmol)を加え、室温で1時間半攪拌した。ついで、アミン体409(347mg, 0.56mmol)とトリエチルアミン(114mg, 1.12mmol)を加え、室温で18時間攪拌して反応させた。

【0429】反応液を酢酸エチルで希釈し、水、10%クエン酸水、水、5%NaHCO₃水、水で順次洗浄、乾燥後、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲル(50g)を用いるカラムクロマトグラフィー(クロロホルム-メタノール25:1)で精製し、目的化合物411を無色泡状物質として得た(217mg, 77%)。

【0430】 $[\alpha]_D +73.7^\circ$ (c 0.98, CHCl₃)。

【0431】¹H-NMR(CDCl₃) δ : 1.45(9H), 1.95(18H, s), 2.03(9H, s), 2.14(9H, s)。

【0432】(h) 化合物412の合成

化合物411(78mg, 0.047mmol)をメタノール(4ml)に溶解し、28% MeONa in MeOH(20μl)を加え、室温で20時間攪拌して反応させた。

【0433】反応液に水を加えて析出結晶を溶解し、「アンバーライトIRC-50」を加えて中和後、溶媒を減圧下留去した。析出した粉末をエーテルで洗浄して目的化合物412を無色粉末として得た(47mg, 78%)。

【0434】 $[\alpha]_D +63.9^\circ$ (c 1.02, H₂O)。

【0435】実施例5(フコース系及びフコースガラクトース混合系誘導体の合成)

本実施例における反応式を図5a乃至図5nに示す。

【0436】また、本実施例において使用した測定機器及び実験条件は次の通りであった。

【0437】(測定機器)

NMR : Varian VXR-500S (Cosy and J spectral)

IR : Shimadzu FTIR-4300

MS : JEOL JMS HX-110/HX-110

旋光計 : PERKIN-ELMER 241 Polarimeter

(実験条件)

TLC : MERCK Kieselgel 60 F₂₅₄ (Art. 5729)

Column : Nacalai Tesque Silicagel 60 (230~400mesh)

Merck silica gel 60 (230~400mesh)

YMC YMC-GEL SIL-60-350/250

乾燥 : 無水硫酸マグネシウムを使用、モレキュラーシーブ(4A AW-300)は粉末を150度で12時間以上減圧乾燥したものを使用

溶媒 : 特級をモレキュラーシーブで乾燥して使用

(a) 化合物501aの合成

Fischer法により得られた化合物をアセチル化した2-bromoethyl 2,3,4-tri-acetyl- α -L-fucopyranoside 512(14.46g)のDMF(120ml)溶液に、NaN₃(7.09g)を加え、室温で19時間攪拌して反応させた。

【0438】AcOEtと水を加え分液後有機層を乾燥し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(CHC

54

1,) で精製し、化合物513を12.54g(収率96%)取得した。

【0439】R_f 0.51 (Toluene-AcOEt 2:1)。

【0440】 $[\alpha]_D^{20} -135^\circ$ (c 1.17 CHCl₃)。

【0441】¹H-NMR(CDCl₃) : δ ppm, J in Hz

1.16(d, 3H, J=6.6), 1.99, 2.09, 2.17(s), 3.28, 3.47, 3.62, 3.87(m, 1H×4), 4.19(q, 1H, J=6.6), 5.12(d, 1H), 5.14(dd, 1H, J=3.9, 10.5), 5.32(dd, 1H, J=1.2, 3.4), 5.38(dd, 1H, J=3.4, 10.5)。

【0442】IR(Neat) : cm⁻¹

2120, 1750, 1228。

【0443】化合物513(4.50g)のEtOH(70ml)溶液に、p-TsOH·H₂O(2.37g)とリンドラー触媒(5.00g)を加えParrで2時間反応後、更にリンドラー触媒(1.00g)を追加し、2時間反応させた。

【0444】触媒を濾過後、減圧下溶媒を留去して化合物501aを5.84g(収率92.3%)取得した。

【0445】(b) 化合物502aの合成

化合物501a(300mg)のCH₂Cl₂(10ml)溶液に、NEt₃(72mg)、Palmitoyl chloride(180mg)を加え、室温で1.5時間攪拌して反応させた。

【0446】反応液を水洗し、乾燥後減圧下溶媒を留去し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(Merck CHCl₃)で精製し化合物502aを194mg(収率57%)取得した。

【0447】R_f 0.30 (Toluene-MeOH 10:1)。

【0448】 $[\alpha]_D^{20} -88.4^\circ$ (c 1.01 CHCl₃)。

【0449】m.p. 67.5~68.5°C.

【0450】¹H-NMR(CDCl₃) : δ ppm, J in Hz
0.88(t, 3H, J=6.6), 1.15(d, 3H, J=6.6), 2.01, 2.08, 2.18(s, 3H×3), 4.13(q, 1H, J=6.6), 5.30(d, 1H, J=3.4)。

【0451】IR(KBr) : cm⁻¹

1747, 1639, 1373, 1251, 1232, 1074。

【0452】(c) 化合物502a'の合成

化合物502a(173.4mg)のMeOH(3ml)溶液に、28% NaOMe in MeOH(10μl)を加え、室温で1.5時間攪拌して反応させた。

【0453】反応液から減圧下溶媒を留去し、ゲル濾過(LH-20, CHCl₃-MeOH 1:1)で精製して化合物502a'を120.0mg(収率88.8%)取得した。

【0454】R_f 0.28 (CHCl₃-MeOH 10:1)。

【0455】 $[\alpha]_D^{20} -76.7^\circ$ (c 0.49, CHCl₃-MeOH-H₂O 10:10:3)。

【0456】¹H-NMR(CDCl₃, CD₃OD=1:1) : δ ppm, J in Hz

0.89(t, 3H, J=6.8), 1.24(d, 3H, J=6.8), 4.80(d, 1H, J=2.7)。

【0457】IR(KBr) : cm⁻¹

50 1645, 1076, 1034。

【0458】(d) 化合物504aL 及び504aD の合成
化合物501a (4.29 g) 及びN E t₃ (1.03 g) のCH₂Cl₂ (20ml) の溶液に、Boc-L-Glutamic acid 503 (1.00 g) のCH₂Cl₂ (50ml) 溶液にHO-Su (1.02 g) とDCC (1.83 g) を加え室温で2.7時間攪拌後の濾液を加え、室温で3時間攪拌して反応させた。

【0459】反応液を水洗し、乾燥後減圧下溶媒を留去し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ナカラライ、CHCl₃-MeOH 100:1) で精製し、化合物504aL を2.84 g (収率80%) 取得した。

【0460】R_f 0.72 (CHCl₃-MeOH 10:1)。

【0461】[α]_D²⁵ -106° (c 0.98, CHCl₃)。

【0462】¹H-NMR (CDCl₃) : δ ppm, J in Hz
1.14, 1.15 (d, 3H×2, J=6.4), 1.43 (s, 9H), 1.99, 2.00, 2.09, 2.10, 2.17 (s, 3H×6), 5.05, 5.06 (d, 1H, J=3.8)。

【0463】IR (KBr) : cm⁻¹

1747, 1674, 1528, 1372, 1252, 1230, 1067。

【0464】Z-D-Glutamic acid 503 (1.14 g) を用いた以外は上記と同様にして化合物504aD を3.04 g (収率82%) 取得した。

【0465】R_f 0.74 (CHCl₃-MeOH 10:1)。

【0466】[α]_D²⁵ -116° (c 1.01, CHCl₃)。

【0467】¹H-NMR (CDCl₃) : δ ppm, J in Hz
1.13 (d, 3H×2, J=6.4), 1.98, 1.99, 2.07, 2.16, 2.17 (s, 3H×6), 5.27, 5.30 (d, 1H×2, J=2.4), 5.30 (s, 2H)。

【0468】IR (KBr) : cm⁻¹

1747, 1660, 1373, 1255, 1231, 1067。

【0469】(e) 化合物509aL 及び509aD の合成

化合物504aL (300.0mg) にTFA (1.5ml) を加え、室温で1時間攪拌後、減圧下TFA を留去し、CH₂Cl₂ (3ml) 、N E t₃ (700 μl) 及びP a l-O S u (133mg) を加え、室温で3時間攪拌して反応させた。

【0470】反応液を水洗後乾燥した後減圧下溶媒を留去し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (Merck, CHCl₃-MeOH 100:1) で精製して化合物509aL を290.3mg (収率83.6%) 取得した。

【0471】R_f 0.70 (CHCl₃-MeOH 10:1)。

【0472】[α]_D²⁵ -103° (c 1.00, CHCl₃)。

【0473】¹H-NMR (CDCl₃) : δ ppm, J in Hz
0.88 (t, 3H, J=6.8), 1.14, 1.15 (d, 3H, J=6.6), 1.99, 2.09, 2.17 (s, 3H×6), 5.28, 5.29 (d, 1H×2, J=3.4), 6.99 (d, 1H, J=6.8)。

【0474】IR (KBr) : cm⁻¹

1749, 1641, 1373, 1250, 1231, 1069。

【0475】化合物504aD (2.230 g) のEtOH (50ml) 溶液にp-TsO-H₂O (0.465 g) 及び10% Pd/C (223mg) を加え、Parrで1時間接触還元を行なった。触媒を濾去して脱保護体 2.323 g (収率100%) を

取得した。その一部 (400.0mg) のCH₂Cl₂ (3ml) 溶液にN E t₃ (52mg)、続いてP a l-O S u (164mg) を加え、室温で3時間攪拌して反応させた。

【0476】反応液を水洗し、乾燥後減圧下溶媒を留去し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (Merck, CHCl₃-MeOH 50:1) で精製し、化合物509aD を346.8mg (収率81.0%) 取得した。

【0477】R_f 0.66 (CHCl₃-MeOH 10:1)。

【0478】[α]_D²⁵ -103° (c 1.01, CHCl₃)。

10 【0479】¹H-NMR (CDCl₃) : δ ppm, J in Hz
0.88 (t, 3H, J=6.8), 1.139, 1.145 (d, 3H×2, J=6.6), 1.98, 2.00, 2.08, 2.10, 2.17 (s, 3H×6), 5.28, 5.30 (d, 1H×2, J=3.4), 6.87 (d, 1H, J=7.1)。

【0480】IR (KBr) : cm⁻¹

1749, 1639, 1373, 1250, 1229, 1069。

【0481】(f) 化合物509a'L 及び509a'D の合成
化合物509aL (254.7mg) のMeOH (6ml) 溶液に、28% NaOMe in MeOH (20μl) を加え、室温で2時間攪拌して反応させた。

【0482】反応液から減圧下溶媒を留去し、ゲル通過 (LH-20, CHCl₃-MeOH 1:1) で精製し、化合物509a'L を165.7mg (収率86.5%) 取得した。

【0483】R_f 0.62 (CHCl₃-MeOH-H₂O 10:5:1)。

【0484】[α]_D²⁵ -85.5° (c 1.01, CHCl₃-MeOH-H₂O 10:10:3)。

【0485】¹H-NMR (CDCl₃, CD₃OD=1:1) : δ ppm, J in Hz
0.89 (t, 3H, J=6.8), 1.25 (d, 3H×2, J=6.6), 4.80, 4.82 (d, 1H×2, J=2.7)。

【0486】IR (KBr) : cm⁻¹

3400, 1637, 1559, 1082。

【0487】同様にして、化合物509aD (305.9mg) から化合物509a'D を222.7mg (収率96.9%) 取得した。

【0488】R_f 0.59 (CHCl₃-MeOH-H₂O 10:5:1)。

【0489】[α]_D²⁵ -74.5° (c 1.01, CHCl₃-MeOH 1:1)。

【0490】¹H-NMR (CDCl₃, CD₃OD=1:1) : δ ppm, J in Hz
0.89 (t, 3H, J=6.8), 1.25 (d, 3H×2, J=6.6), 4.80, 4.82 (d, 1H×2, J=2.4)。

【0491】IR (KBr) : cm⁻¹

3389, 1639, 1545, 1076。

【0492】(g) 化合物506aL 及び506aD の合成

化合物505'Boc-(γ-benzyl)-succinyl-L-glutamate (Boc-L-Glu(OBz)-Su) (473mg) のCH₂Cl₂ (10ml) 溶液にN E t₃ (120mg)、続いて化合物501a (500.0mg) を加え、室温で3時間攪拌して反応させた。

【0493】反応液を水洗し、乾燥後減圧下溶媒を留去し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (Merck

k, CHCl₃) で精製して化合物506aL を522.8mg (収率81.0%) 取得した。

【0494】 R_f 0.20 (Toluene-MeOH 10:1)。

【0495】 [α]_D²⁰ -76.8° (c 0.94, CHCl₃)。

【0496】 ¹H-NMR(CDCl₃) : δ ppm, J in Hz
1.14(d, 3H, J=6.6), 1.43(s, 9H), 1.99, 2.10, 2.17(s, 3H×3), 5.14(s, 2H), 5.35(d, 1H, J=3.2)。

【0497】 IR(KBr) : cm⁻¹

1747, 1678, 1369, 1248, 1229, 1167, 1067, 1053。

【0498】 化合物501a(1.362g) 及びNEt₃(327m
g) のCH₂C₁, (10ml) の溶液に、化合物505 Boc
-γ-benzyl D-Glutamate (Boc
-D-Glu(OBz)-OH) (1.00g) のCH₂
C₁, (10ml) 溶液にHO-Su 375mgとDCC 673mgを
加え、室温で2時間攪拌後の濾液を加え、室温で4時間
攪拌して反応させた。

【0499】 反応液を水洗し、乾燥後減圧下溶媒を留去し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (Merck, CHCl₃) で精製し、化合物506aD を 1.403 g (収率79.8%) 取得した。

【0500】 R_f 0.21 (Toluene-MeOH 10:1)。

【0501】 [α]_D²⁰ -77.7° (c 0.74, CHCl₃)。

【0502】 ¹H-NMR(CDCl₃) : δ ppm, J in Hz
1.14(d, 3H, J=6.4), 1.43(s, 9H), 1.99, 2.08, 2.17(s, 3H×3), 5.13(s, 2H), 5.30(d, 1H, J=3.4)。

【0503】 IR(KBr) : cm⁻¹

1747, 1678, 1369, 1250, 1231, 1167, 1067, 1053。

【0504】 (h) 化合物507aL 及び507aD の合成
化合物506aL (1.875g) のEtOH(50ml) 溶液に、10% Pd/C 187mgを加え、Parrで2時間接触還元し
た。

【0505】 触媒を濾去後減圧下溶媒を留去して化合物507aL を 1.675 g (収率 100%) 取得した。

【0506】 化合物506aD (0.900g) を用いた以外は上記と同様にして化合物507aD を775.0mg (収率99.9%) 取得した。

【0507】 (i) 化合物510aLL、510aDD及び510aDLの合成

化合物504aL (250.0mg) にTFA (1.5ml) を加え、室温で1時間攪拌後減圧下TFAを留去し、CH₂C₁, (2 ml) 及びNEt₃ (316μl) を加えた溶液に、化合物507aL (160.0mg) にCH₂C₁, (5ml) 、HO-Su (36 mg) 及びDCC (64.5mg) を加え、室温で2.5時間攪拌した後濾過して得られた濾液を加え、室温で3時間攪拌して反応させた。

【0508】 反応液を水洗し、乾燥後、減圧下溶媒を留去し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (Merck, CHCl₃-MeOH 50:1) で精製して化合物510aLLを319.8mg (収率85.0%) 取得した。

【0509】 R_f 0.62 (CHCl₃-MeOH 10:1)。

【0510】 [α]_D²⁰-107° (c 1.02, CHCl₃)。

【0511】 ¹H-NMR(CDCl₃) : δ ppm, J in Hz

1.10, 1.12, 1.12(d, 3H×3, J=6.6), 1.43(s, 9H), 1.9
8, 1.99, 2.06, 2.08, 2.14, 2.15(s, 3H×9), 5.24,
5.27, 5.28(d, 1H×3, J=3.2)。

【0512】 IR(KBr) : cm⁻¹

1749, 1654, 1371, 1250, 1231, 1069,

【0513】 化合物504aD (2.23g) のEtOH(50ml)
溶液にP-TsOH·H₂O (0.465g) 及び10% Pd
/C (223mg) を加え、Parrで1時間接触還元し、触媒を濾去後減圧下で溶媒を留去して脱ベンジルオキシカルボニル体を 2.323g (収率100%) 得、その一部(422.0mg) を分取し、これとNEt₃ (54mg) のCH₂C₁, (5ml) 溶液に、化合物507aD (250.7mg) にCH₂C₁, (8ml) 、HO-Su (56mg) とDCC (101mg) を加え、室温で2時間攪拌した後濾過して得られた濾液を加え、室温で2時間攪拌して反応させた。

【0514】 反応液を水洗し、乾燥後、減圧下溶媒を留去し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (Merck, CHCl₃-MeOH 50:1) で精製し、化合物510aDDを451.3mg (収率76.5%) 取得した。

【0515】 R_f 0.71 (CHCl₃-MeOH 10:1)。

【0516】 [α]_D²⁰-111° (c 0.80, CHCl₃)。

【0517】 ¹H-NMR(CDCl₃) : δ ppm, J in Hz
1.12, 1.14(d, 3H×3, J=6.4), 1.42(s, 9H), 1.98, 2.0
8, 2.09, 2.16(s, 3H×9), 5.27, 5.28(d, 1H×3, J=3.
4)。

【0518】 IR(KBr) : cm⁻¹

1747, 1657, 1371, 1250, 1231, 1069,

【0519】 上記化合物510aDDの合成の中で、化合物507aD の代わりに化合物507aL (250mg) を用いた以外は同様に行なって化合物510aDLを452.7mg (収率77.0%) 取得した。

【0520】 R_f 0.57 (CHCl₃-MeOH 10:1)。

【0521】 [α]_D²⁰-102° (c 1.00, CHCl₃)。

【0522】 ¹H-NMR(CDCl₃) : δ ppm, J in Hz
1.12, 1.13(d, 3H×3, J=6.6), 1.43(s, 9H), 1.98, 1.9
9, 2.00, 2.08, 2.16, 2.17(s, 3H×9), 5.27, 5.28,
5.29(d, 1H×3, J=3.2)。

【0523】 IR(KBr) : cm⁻¹

1749, 1655, 1373, 1250, 1231, 1067,

【0524】 (j) 化合物511aLL、511aDD及び511aDLの合成

化合物510aLL (208.2mg) にTFA (81.5ml) を加え、室温で1時間攪拌後減圧下TFAを留去した後CH₂C₁, (2ml) 、NEt₃ (300μl) 及びPai-Osu (62mg) を加え、室温で3時間攪拌して反応させた。

【0525】 反応液を水洗し、乾燥後、減圧下溶媒を留去し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (Merck, CHCl₃-MeOH 50:1) で精製して化合物511aLLを319.8mg (収率85.0%) 取得した。

59

511aLLを193.6mg (収率84.2%) 取得した。

【0526】 R_f 0.59 (CHCl₃-MeOH 10:1)。

【0527】 [α]_D²⁵ -111° (c 1.01, CHCl₃)。

【0528】 ¹H-NMR (CDCl₃) : δ ppm, J in Hz
0.88(t, 3H, J=6.5), 1.11, 1.13, 1.14(d, 3H×3, J=6.6), 1.98, 1.99, 2.01, 2.07, 2.09, 2.15, 2.16(s, 3H×9), 5.24, 5.29(d, 1H×3, J=3.2)。

【0529】 IR(KBr) : cm⁻¹

1749, 1641, 1373, 1250, 1229, 1067。

【0530】 化合物510aDD(201.8mg) を用いて上記と同様に行い、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (Merck, CHCl₃-MeOH 75:1) で精製して化合物511aDDを153.4mg (収率68.8%) 取得した。

【0531】 R_f 0.75 (CHCl₃-MeOH 10:1)。

【0532】 [α]_D²⁵ -116° (c 0.81, CHCl₃)。

【0533】 ¹H-NMR (CDCl₃) : δ ppm, J in Hz
0.88(t, 3H, J=6.8), 1.12, 1.13, 1.14(d, J=6.6), 1.98, 1.99, 2.08, 2.09, 2.10, 2.16(s, 3H×9), 5.26, 5.28(d, 1H×3, J=3.4)。

【0534】 IR(KBr) : cm⁻¹

1747, 1637, 1373, 1250, 1230, 1070。

【0535】 化合物510aDL(202.6mg) を用いて上記と同様に行い、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (Merck, CHCl₃-MeOH 50:1) で精製して化合物511aDLを176.3mg (収率78.8%) 取得した。

【0536】 R_f 0.69 (CHCl₃-MeOH 10:1)。

【0537】 [α]_D²⁵ -101° (c 1.00, CHCl₃)。

【0538】 ¹H-NMR (CDCl₃) : δ ppm, J in Hz
0.88(t, 3H, J=6.8), 1.12, 1.15(d, 3H×3, J=6.8), 1.98, 1.99, 2.00, 2.07, 2.08, 2.16, 2.17(s, 3H×9), 5.26, 5.28, 5.30(d, 1H×3, J=3.5)。

【0539】 IR(KBr) : cm⁻¹

1747, 1641, 1373, 1250, 1229, 1070。

【0540】 (k) 化合物511a' LL, 511a' DD及び511a' DLの合成

化合物510aLL(168.2mg) のMeOH (3ml) 溶液に、28% NaOMe in MeOH (10μl) を加え、室温で2時間攪拌して反応させた。

【0541】 反応液から減圧下溶媒を留去し、ゲルfiltration (LH-20, CHCl₃-MeOH 1:1) で精製して化合物511a' LLを114.0mg (収率91.5%) 取得した。

【0542】 R_f 0.54 (CHCl₃-MeOH-H₂O 10:5:1)。

【0543】 [α]_D²⁵ -88.3° (c 1.00, CHCl₃-MeOH-H₂O 10:10:3)。

【0544】 ¹H-NMR (CDCl₃, CD, OD=1:1) : δ ppm, J in Hz

0.89(t, 3H, J=6.8), 1.25(d, 3H×3, J=6.6), 4.81, 4.82, 4.83(1H×3)。

【0545】 IR(KBr) : cm⁻¹

3449, 1637, 1076。

10

20

30

40

50

60

【0546】 化合物510aDD(141.6mg) のMeOH (6ml)

1) 溶液に、28% NaOMe in MeOH (20μl)
1) を加え、室温で3.5時間攪拌して反応させた。

【0547】 反応液から減圧下溶媒を留去し、白色粉末として化合物511a' DDを104.5mg (収率99.6%) 取得した。

【0548】 R_f 0.47 (CHCl₃-MeOH-H₂O 10:5:1)。

【0549】 [α]_D²⁵ -80.0° (c 0.99, CHCl₃-MeOH-H₂O 10:10:3)。

【0550】 ¹H-NMR (C₆D₆N) : δ ppm, J in Hz
0.87(t, 3H, J=6.6), 1.48-1.53(m, 3H×3), 5.25, 5.26, 5.27(d, 1H×3, J=3.7)。

【0551】 IR(KBr) : cm⁻¹

3450, 1639, 1076。

【0552】 化合物510aDL(167.3mg) のMeOH (7.5ml)

1) 溶液に、28% NaOMe in MeOH (20μl)
1) を加え、室温で3.5時間攪拌して反応させた。

【0553】 反応液から減圧下溶媒を留去し、白色粉末として化合物511a' DLを122.8mg (収率99.0%) 取得した。

【0554】 R_f 0.47 (CHCl₃-MeOH-H₂O 10:5:1)。

【0555】 [α]_D²⁵ -78.8° (c 1.00, CHCl₃-MeOH-H₂O 10:10:3)。

【0556】 ¹H-NMR (C₆D₆N) : δ ppm, J in Hz
0.87(t, 3H, J=6.8), 1.48-1.53(m, 3H×3), 5.24, 5.27(d, 1H×3, J=3.7)。

【0557】 IR(KBr) : cm⁻¹

3443, 1639, 1076。

【0558】 (1) 化合物501bの合成

化合物514 β-D-Galactose pentaacetate (20.00g) のCH₂Cl₂ (100ml) 溶液に 2-(benzyl oxy carbonyl) éthy l alcohol (15g) とBF₃ · Et₂O (39.8ml) を加え、室温で21時間攪拌して反応させた。

【0559】 反応液を炭酸水素ナトリウム水で中和後分液し、有機層を乾燥後減圧下に溶媒を留去し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ナカライ, CHCl₃) で精製して化合物515 を18.164g (収率67.5%) 取得した。

【0560】 R_f 0.29 (Toluene-MeOH 10:1)。

【0561】 [α]_D²⁵ -1.57° (c 1.02, CHCl₃)。

【0562】 ¹H-NMR (CDCl₃) : δ ppm, J in Hz
1.99, 2.00, 2.03, 2.15(s, 3H×4), 3.34-3.48(m, 2H), 3.66-3.72(m, 1H), 3.89(t, 2H, J=6.6), 4.14(dd, 2H), 4.45(d, 1H, J=8.1), 5.00(dd, 1H, J=3.4, 10.5), 5.10(s, 2H), 5.18(dd, 1H), 5.39(d, 1H, J=3.4), 7.36(5H)。

【0563】 IR(KBr) : cm⁻¹

1747, 1720, 1525, 1371, 1232, 1060。

【0564】 化合物515 (8.50g) のEt₂O (150ml) 溶液に、p-TsOH · H₂O (3.079g) 及び10% P

61

d/C (850mg)を加えParrで4時間接触還元した。
【0565】反応液から触媒を滤去後、減圧下で溶媒を留去して化合物501bを 9.217 g (收率 100%) 取得した。

【0566】(m) 化合物504bL 及び504bD の合成
化合物501b (2.39 g) 及びNEt₃ (0.515 g) のCH₂C_l₂ (10ml)の溶液に、化合物503 Boc-L-Glu-tamicoacid (0.50 g) のCH₂C_l₂ (25ml)の溶液にHO-Su (0.51 g) とDCC (0.92 g) を加え、室温で2時間攪拌した後滤過して得られた滤液を加え、室温で2時間攪拌して反応させた。 10

【0567】反応液を水洗し、乾燥後減圧下で溶媒を留去し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (YMC, CHCl₃-MeOH 100:1) で精製して化合物504bL を 1.262 g (收率62.8%) 取得した。

【0568】R, 0.64 (CHCl₃-MeOH 10:1)。

【0569】[α]_D²⁵ -0.71° (c 0.99, CHCl₃)。

【0570】¹H-NMR (CDCl₃) : δ ppm, J in Hz
1.44(s, 9H), 1.99, 2.05, 2.08, 2.09, 2.16(s, 3H×8), 20 4.50, 4.51(d, 1H×2, J=8.0)。

【0571】IR (KBr) : cm⁻¹

1753, 1670, 1360, 1230, 1076, 1059,

【0572】化合物501b (2.95 g) 及びNEt₃ (0.64 g) のCH₂C_l₂ (10ml)の溶液に、化合物503 Z-D-Glu-tamicoacid (0.70 g) のCH₂C_l₂ (20ml)の溶液にHO-Su (0.63 g) とDCC (1.13 g) を加え、室温で2時間攪拌した後滤過して得られた滤液を加え、室温で3時間攪拌して反応させた。

【0573】反応液を水洗し、乾燥後減圧下で溶媒を留去し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (YMC, CHCl₃-MeOH 75:1) で精製して化合物504bD を 1.781 g (收率69.6%) 取得した。

【0574】R, 0.77 (CHCl₃-MeOH 10:1)。

【0575】[α]_D²⁵ -5.73° (c 0.82, CHCl₃)。

【0576】¹H-NMR (CDCl₃) : δ ppm, J in Hz
1.99, 2.05, 2.06, 2.07, 2.15, 2.16(s, 3H×8), 40 4.45(d, 1H×2, J=7.8)。

【0577】IR (KBr) : cm⁻¹

1751, 1668, 1371, 1231, 1078, 1059,

【0578】(n) 化合物506bL 及び506bD の合成

化合物505 Boc-(γ-benzyl)-succinyl-L-glutamate (Boc-L-Glu(OBzI)-OSu) (1.70 g) のCH₂C_l₂ (40ml)溶液にNEt₃ (431mg)、続いて化合物501b (2.00 g) を加え、室温で2時間攪拌して反応させた。

【0579】反応液を水洗し、乾燥後減圧下で溶媒を留去し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (Merck, CHCl₃) で精製して化合物506bL を 1.901 g (收率75.4%) 取得した。

【0580】R, 0.31 (Toluene-MeOH 10:1)。

62

【0581】[α]_D²⁵ +1.10° (c 0.82, CHCl₃)。

【0582】¹H-NMR (CDCl₃) : δ ppm, J in Hz

1.43(s, 9H), 1.99, 2.05, 2.08, 2.15(s, 3H×4), 4.49(d, 1H, J=7.8), 5.13(s, 2H)。

【0583】IR (KBr) : cm⁻¹

1753, 1674, 1369, 1225, 1171, 1076, 1065.

【0584】化合物501b(1.678 g) 及びNEt₃ (362mg) のCH₂C_l₂ (10ml)の溶液に、化合物505 Boc-γ-benzyl D-Glutamate (Boc-D-Glu(OBzI)-OH) (1.14 g) のCH₂C_l₂ (10ml)溶液にHO-Su (428mg) 及びDCC (767mg) を加え室温で2時間攪拌した後滤過して得られた滤液を加え、室温で3時間攪拌して反応させた。

【0585】反応液を水洗し、乾燥後減圧下で溶媒を留去し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (Merck, CHCl₃) で精製し、化合物506bD を 1.555 g (收率73.5%) 取得した。

【0586】R, 0.31 (Toluene-MeOH 10:1)。

【0587】[α]_D²⁵ -3.75° (c 1.04, CHCl₃)。

【0588】¹H-NMR (CDCl₃) : δ ppm, J in Hz
1.44(s, 9H), 1.99, 2.05, 2.06, 2.16(s, 3H×4), 4.50(d, 1H, J=8.1), 5.13(s, 2H)。

【0589】IR (KBr) : cm⁻¹

1753, 1676, 1369, 1225, 1171, 1078, 1055.

【0590】(o) 化合物507bL の合成

化合物506bL (1.403 g) のEtOH (50ml)溶液に、10% Pd/C 140mgを加え、Parrで1時間接触還元した。

【0591】触媒を滤去後、減圧下で溶媒を留去し、化合物507bL を 1.096 g (收率89.5%) 取得した。

【0592】(p) 化合物508ab の合成

化合物501b (300mg) 及びNEt₃ (64.7mg) のCH₂C_l₂ (2ml)の溶液に、化合物507a (300mg) のCH₂C_l₂ (8ml)の溶液にHO-Su (67.5mg) とDCC (13.2mg) を加え、室温で2時間攪拌した後滤過して得られた滤液を加え、室温で3時間攪拌して反応させた。

【0593】反応液を水洗し、乾燥後減圧下で溶媒を留去し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (YMC, CHCl₃-MeOH 150:1) で精製し、化合物508ab を 392.9mg (收率78.7%) 取得した。

【0594】R, 0.70 (CHCl₃-MeOH 10:1)。

【0595】[α]_D²⁵ -53.4° (c 0.79, CHCl₃)。

【0596】¹H-NMR (CDCl₃) : δ ppm, J in Hz

1.14(d, 3H, J=6.4), 1.43(s, 9H), 1.99, 2.00, 2.05, 2.09, 2.10, 2.17(s, 3H×7), 4.50(d, 1H, J=8.1), 5.28(d, 1H, J=1.0, 3.4)。

【0597】IR (KBr) : cm⁻¹

1740, 1371, 1231, 1067.

【0598】(q) 化合物509ab の合成

化合物508ab (227.7mg) にTFA (2ml) を加え室温で2

時間攪拌後、減圧下TFAを留去し、CH₂C₁ (3ml)、NEt₃ (300μl) 及びPali-Osu (94.6mg)を加え室温で3時間攪拌して反応させた。

【0599】反応液を水洗し、乾燥後減圧下で溶媒を留去し、CH₂C₁ (10ml)、HO-Su (97mg)とDCC (190mg)を加え、室温で3時間攪拌して反応させた。

【0600】この反応液を水洗し、乾燥後減圧下で溶媒を留去し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (YMC, CHCl₃-MeOH 100:1) で精製し、化合物509abを201.4mg (收率77.1%) 取得した。

【0601】R, 0.84 (CHCl₃-MeOH 10:1)。

【0602】[α]_D²⁵ -49.2° (c 0.71, CHCl₃)。

【0603】¹H-NMR (CDCl₃) : δ ppm, J in Hz
0.88 (t, 3H, J=6.8), 1.14 (d, 3H, J=6.6), 1.99, 2.00, 2.05, 2.09, 2.16 (s, 3H×7), 4.53 (d, 1H, J=7.8), 5.28 (d, 1H, J=1.0, 3.4)。

【0604】IR (KBr) : cm⁻¹

1751, 1639, 1371, 1227, 1072, 1060,

【0605】(r) 化合物509a' b' の合成

化合物509ab (170.0mg)のMeOH (3ml) 溶液に、28% NaOMe in MeOH (20μl) を加え、室温で1時間攪拌して反応させた。

【0606】反応液から減圧下で溶媒を留去し、ゲル濾過 (LH-20, CHCl₃-MeOH 1:1) で精製して白色粉末として化合物509a' b' を118.7mg (收率96.2%) 取得した。

【0607】R, 0.64 (CHCl₃-MeOH-H₂O 10:5:1)。

【0608】[α]_D²⁵ -40.6° (c 1.00, CHCl₃-MeOH 1:1)。

【0609】¹H-NMR (CDCl₃-CD₃OD 1:1) : δ ppm, J in Hz

0.89 (t, 3H, J=7.0), 1.25 (d, 3H, J=6.6), 4.25 (d, 1H, J=7.8), 4.80 (d, 1H, J=2.9)。

【0610】IR (KBr) : cm⁻¹

3400, 1637, 1074。

【0611】(s) 化合物510c、510d及び510eの合成

化合物504bL (441.7mg)にTFA (2ml)を加え室温で1時間攪拌後、減圧下でTFAを留去した後の残渣のCH₂C₁ (2ml) 及びNEt₃ (500μl)の溶液に、化合物507aL (250mg)のCH₂C₁ (8ml) 溶液にHO-Su (56mg)及びDCC (101mg)を加え室温で1.5時間攪拌した後濾過して得られた濾液を加え、室温で17時間攪拌して反応させた。

【0612】反応液を水洗し、乾燥後減圧下で溶媒を留去し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (YMC, CHCl₃-MeOH 50:1) で精製して化合物510cを549.8mg (收率86.0%) 取得した。

【0613】R, 0.60 (CHCl₃-MeOH 10:1)。

【0614】[α]_D²⁵ -39.2° (c 1.20, CHCl₃)。

【0615】¹H-NMR (CDCl₃) : δ ppm, J in Hz

1.11 (d, 3H, J=6.6), 1.42 (s, 9H), 1.98, 1.99, 2.05, 2.06, 2.08 (s, 3H×11), 4.50, 4.51 (d, 1H×2, J=7.8), 5.34 (d, 1H, J=3.4)。

【0616】IR (KBr) : cm⁻¹

1750, 1657, 1371, 1230, 1061。

【0617】化合物508ab (377.0mg)にTFA (4ml)を加え、室温で2時間攪拌後、減圧下でTFAを留去した後の残渣のCH₂C₁ (2ml) 及びNEt₃ (500μl)の溶液に、化合物507bL (250.0mg)のCH₂C₁ (8ml) 溶液にHO-Su (51mg)及びDCC (100mg)を加え、室温で3時間攪拌した後濾過して得られた濾液を加え、室温で3時間攪拌して反応させた。

【0618】反応液を水洗し、乾燥後、減圧下で溶媒を留去し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (YMC, CHCl₃-MeOH 50:1) で精製して化合物510dを470.5mg (收率81.2%) 取得した。

【0619】R, 0.63 (CHCl₃-MeOH 10:1)。

【0620】[α]_D²⁵ -37.4° (c 1.03, CHCl₃)。

【0621】¹H-NMR (CDCl₃) : δ ppm, J in Hz
1.13 (d, 3H, J=6.6), 1.42 (s, 9H), 1.98, 1.99, 2.05, 2.06, 2.07, 2.08, 2.15, 2.16 (s, 3H×11), 4.51, 4.53 (d, 1H×2, J=8.0), 5.28 (d, 1H, J=3.4)。

【0622】IR (KBr) : cm⁻¹

1749, 1655, 1371, 1229, 1061。

【0623】化合物508ab (306.4mg)にTFA (3ml)を加え、室温で2時間攪拌後、減圧下TFAを留去した残渣のCH₂C₁ (3ml) 及びNEt₃ (300μl)の溶液に、化合物507aL (184.2mg)のCH₂C₁ (8ml) 溶液にHO-Su (41.4mg)及びDCC (81mg)を加え、室温で3時間攪拌した後濾過して得られた濾液を加え、室温で4時間攪拌して反応させた。

【0624】反応液を水洗し、乾燥後、減圧下溶媒を留去し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ナカリイ, CHCl₃-MeOH 50:1) で精製して化合物510eを319.1mg (收率70.6%) 取得した。

【0625】R, 0.78 (CHCl₃-MeOH 10:1)。

【0626】[α]_D²⁵ -71.3° (c 0.77, CHCl₃)。

【0627】¹H-NMR (CDCl₃) : δ ppm, J in Hz
1.12, 1.14 (d, 3H×2, J=6.6), 1.43 (s, 9H), 1.99, 2.00, 2.05, 2.07, 2.08, 2.09, 2.16 (s, 3H×10), 4.52 (d, 1H, J=8.1), 5.26, 5.29 (d, 1H×2, J=3.4)。

【0628】IR (KBr) : cm⁻¹

1749, 1657, 1371, 1229, 1061。

【0629】(t) 化合物511c、511d及び511eの合成

化合物510c (250.0mg)にTFA (3ml)を加え室温で1時間攪拌後、減圧下TFAを留去し、残渣にCH₂C₁ (2ml)、NEt₃ (300μl) 及びPali-Osu (67.6mg)を加え室温で5時間攪拌して反応させた。

【0630】反応液を水洗し、乾燥後、減圧下溶媒を留去し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (Merck

k, CHCl₃-MeOH 50:1) で精製して化合物 511c を 204.6mg (収率 74.7%) 取得した。

【0631】 R_f 0.77 (CHCl₃-MeOH 10:1)。

【0632】 [α]_D²⁵ -40.5° (c 0.97, CHCl₃)。

【0633】 ¹H-NMR (CDCl₃) : δ ppm, J in Hz
0.88(t, 3H, J=6.8), 1.11(d, 3H, J=6.6), 1.98, 1.99, 2.02, 2.05, 2.06, 2.08, 2.15, 2.16(s, 3H×11), 4.52(d, 1H×2, J=7.8), 5.25(d, 1H, J=3.2)。

【0634】 IR (KBr) : cm⁻¹

1751, 1639, 1371, 1229, 1068.

【0635】 化合物 510d (202.5mg) に TFA (1.5ml) を加え室温で 1.5 時間攪拌後、減圧下 TFA を留去し、残渣に CH₂Cl₂ (3ml)、NEt₃ (500μl) 及び Pa₁-OSu (54mg) を加え、室温で 4 時間攪拌して反応させた。

【0636】 反応液を水洗し、乾燥後、減圧下溶媒を留去し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ナカライ, CHCl₃-MeOH 50:1) で精製して化合物 511d を 188.4mg (収率 84.9%) 取得した。

【0637】 R_f 0.90 (CHCl₃-MeOH 10:1)。

【0638】 [α]_D²⁵ -37.5° (c 0.77, CHCl₃)。

【0639】 ¹H-NMR (CDCl₃) : δ ppm, J in Hz
0.88(t, 3H, J=6.8), 1.13(d, 3H, J=6.6), 1.99, 2.05, 2.07, 2.09, 2.16(s, 3H×11), 4.51, 4.52(d, 1H×2, J=7.8), 5.28(d, 1H, J=3.2)。

【0640】 IR (KBr) : cm⁻¹

1751, 1641, 1371, 1230, 1061.

【0641】 化合物 510e (198.9mg) に TFA (1.5ml) を加え室温で 1 時間攪拌後、減圧下 TFA を留去し、残渣に CH₂Cl₂ (2ml)、NEt₃ (400μl) 及び Pa₁-OSu (56mg) を加え、室温で 3 時間攪拌して反応させた。

【0642】 反応液を水洗し、乾燥後、減圧下溶媒を留去し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ナカライ, CHCl₃-MeOH 50:1) で精製して化合物 511e を 177.6mg (収率 81.2%) 取得した。

【0643】 R_f 0.74 (CHCl₃-MeOH 10:1)。

【0644】 [α]_D²⁵ -77.5° (c 1.00, CHCl₃)。

【0645】 ¹H-NMR (CDCl₃) : δ ppm, J in Hz
0.88(t, 3H, J=6.8), 1.12, 1.14(d, 3H×2, J=6.6), 1.99, 2.00, 2.05, 2.06, 2.07, 2.09, 2.15, 2.16(s, 3H×10), 4.53(d, 1H, J=8.1), 5.25, 5.29(d, 1H×2, J=3.4)。

【0646】 IR (KBr) : cm⁻¹

1751, 1643, 1371, 1229, 1069.

【0647】 (u) 化合物 511c'、511d' 及び 511e' の合成

化合物 511c (195.2mg) の MeOH (3ml) 及び CHCl₃ (2ml) の混合溶媒溶液に、28% NaOMe in n-MeOH (20μl) を加え、室温で 1.5 時間攪拌して

反応させた。

【0648】 反応液から減圧下溶媒を留去し、白色粉末として化合物 511c' を 137.3mg (収率 99.5%) 取得した。

【0649】 R_f 0.25 (CHCl₃-MeOH-H₂O 10:5:1)。

【0650】 [α]_D²⁵ -29.4° (c 1.01, CHCl₃-MeOH-H₂O 10:10:3)。

【0651】 ¹H-NMR (CDCl₃, CD₃OD=1:1) : δ ppm, J in Hz

10 0.89(t, 3H, J=6.8), 1.25(d, 3H, J=6.6), 4.26, 4.27(d, 1H×2, J=7.8), 4.28(1H)。

【0652】 IR (KBr) : cm⁻¹

3431, 1637, 1074.

【0653】 上記合成反応を化合物 511c の代わりに化合物 511d (178.3mg) を用いて同様に行い、白色粉末として化合物 511d' を 116.9mg (収率 92.8%) 取得した。

【0654】 R_f 0.47 (CHCl₃-MeOH-H₂O 10:5:1)。

【0655】 [α]_D²⁵ -27.0° (c 0.99, CHCl₃-MeOH-H₂O 10:10:3)。

【0656】 ¹H-NMR (CDCl₃, CD₃OD=1:1) : δ ppm, J in Hz

20 0.89(t, 3H, J=6.8), 1.25(d, 3H, J=6.6), 4.26, 4.28(d, 1H×2, J=7.6), 4.81(d, 1H, J=2.0)。

【0657】 IR (KBr) : cm⁻¹

3435, 1636, 1076.

【0658】 前記合成反応を化合物 511c の代わりに化合物 511e (169.4mg) を用いて同様に行い、白色粉末として化合物 511e' を 119.5mg (収率 97.5%) 取得した。

【0659】 R_f 0.64 (CHCl₃-MeOH-H₂O 10:5:1)。

【0660】 [α]_D²⁵ -57.8° (c 1.00, CHCl₃-MeOH-H₂O 10:10:3)。

【0661】 ¹H-NMR (CDCl₃, CD₃OD=1:1) : δ ppm, J in Hz

30 0.89(t, 3H, J=6.8), 1.23(d, 3H×2, J=6.6), 4.26(d, 1H, J=7.6), 4.81, 4.82(d, 1H×2, J=1.5)。

【0662】 IR (KBr) : cm⁻¹

3450, 1639, 1076.

【0663】 (v) 化合物 517a 及び 517b の合成

化合物 501a (1.362g) 及び NEt₃ (327mg) の CH₂C_l₂ (10ml) 溶液に、化合物 516 Boc-α-benzyl-D-Glutamate (1.00g) の CH₂Cl₂ (10ml) 溶液に HO-Su (375mg) 及び DCC (673mg) を加え、室温で 2 時間攪拌後濾過して得られた濾液を加え、室温で 3 時間攪拌して反応させた。

【0664】 反応液を水洗し、乾燥後減圧下溶媒を留去し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ナカライ, CHCl₃-MeOH 100:1) で精製して化合物 517a を 1.157g (収率 59.8%) 取得した。

【0665】 R_f 0.58 (CHCl₃-MeOH 25:1)。

【0666】 [α]_D²⁵ -75.2° (c 0.90, CHCl₃)。

67

【0667】 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : δ ppm, J in Hz
1.12(d, 3H, J=6.6), 1.43(s, 9H), 1.99, 2.06, 2.17(s,
3H×3), 5.29(dd, 1H, J=1.0, 3.4), 7.36(5H)。

【0668】 IR(KBr) : cm^{-1}
1749, 1716, 1660, 1371, 1254, 1229, 1166, 1065, 10
53,

【0669】 化合物501aの代りに化合物501b(1.518 g)
を用いた以外上記と同様に行い、化合物517bを 1.252 g
(収率59.4%) 取得した。

【0670】 R, 0.51 (CHCl_3 - MeOH 25:1)。

【0671】 $[\alpha]_D^{25} +1.20^\circ$ (c 1.00, CHCl_3)。

【0672】 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : δ ppm, J in Hz
1.43(s, 9H), 1.99, 2.04, 2.05, 2.16(s, 3H×4), 4.48
(dd, 1H, J=8.1), 7.36(5H)。

【0673】 IR(KBr) : cm^{-1}

1753, 1715, 1664, 1369, 1227, 1169, 1076, 1057。

【0674】 (w) 化合物518a及び518bの合成

化合物517a(522.0mg) に TFA (4ml) を加え、室温で
1時間攪拌後、減圧下TFAを留去した残渣の $\text{CH}_2\text{C}\text{l}_2$ (5ml) 及び NEt_3 (700 μ l) の混合溶媒溶液
に、化合物507aL(450.0mg)の $\text{CH}_2\text{C}\text{l}_2$ (15ml) 溶液に
 HO-Su (101mg) 及び DCC (198mg) を加え、室温で
2時間攪拌した後濾過して得られた濾液を加え、室温で
3時間攪拌して反応させた。

【0675】 反応液を水洗し、乾燥後、減圧下溶媒を留
去し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ナカラ
イ, CHCl_3 - MeOH 50:1) で精製して化合物
518aを794.9mg (収率90.6%) 取得した。

【0676】 R, 0.74 (CHCl_3 - MeOH 10:1)。

【0677】 $[\alpha]_D^{25} -77.9^\circ$ (c 0.99, CHCl_3)。

【0678】 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : δ ppm, J in Hz

1.11, 1.14(d, 3H×2, J=6.6), 1.44(s, 9H), 1.99, 2.0
5, 2.08, 2.16(s, 3H×6), 5.27, 5.29(d, 1H×2, J=3.
4), 7.36(5H)。

【0679】 IR(KBr) : cm^{-1}

1747, 1653, 1371, 1231, 1166, 1067。

【0680】 化合物517b(1.084 g) に TFA (6ml) を
加え室温で1時間攪拌後、減圧下TFAを留去した残渣
の $\text{CH}_2\text{C}\text{l}_2$ (15ml) 及び NEt_3 (1ml) の混合溶媒
溶液に、化合物507aL(858.0mg)の $\text{CH}_2\text{C}\text{l}_2$ (20ml) 溶
液に HO-Su (193mg) 及び DCC (377mg) を加え、室
温で2時間攪拌した後濾過して得られた濾液を加え、室
温で時間攪拌して反応させた。

【0681】 反応液を水洗し、乾燥後、減圧下溶媒を留
去し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ナカラ
イ, CHCl_3 - MeOH 50:1) で精製して化合物
518bを1.437 g (収率81.6%) 取得した。

【0682】 R, 0.34 (CHCl_3 - MeOH 25:1)。

【0683】 $[\alpha]_D^{25} -34.4^\circ$ (c 0.99, CHCl_3)。

【0684】 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : δ ppm, J in Hz

50

68

1.13(d, 3H, J=6.6), 1.44(s, 9H), 1.96, 1.99, 2.04, 2.
05, 2.07, 2.15, 2.16(s, 3H×7), 4.48(d, 1H, J=8.1),
5.33(d, 1H, J=3.4), 7.37(5H)。

【0685】 IR(KBr) : cm^{-1}

1749, 1670, 1371, 1229, 1169, 1063。

【0686】 (x) 化合物519a及び519bの合成

化合物518a(466.9mg) に TFA (4ml) を加え、室温で
1.5時間攪拌後、減圧下TFAを留去した後の残渣に $\text{CH}_2\text{C}\text{l}_2$ (6ml)、 NEt_3 (600 μ l) 及び PAl-Osu (165mg) を加え、室温で2.5時間攪拌して反応させた。

【0687】 反応液を水洗し、乾燥後、減圧下溶媒を留
去し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ナカラ
イ, CHCl_3 - MeOH 50:1) で精製して化合物
519aを364.1mg (収率69.3%) 取得した。

【0688】 R, 0.38 (CHCl_3 - MeOH 25:1)。

【0689】 $[\alpha]_D^{25} -83.3^\circ$ (c 1.00, CHCl_3)。

【0690】 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : δ ppm, J in Hz
0.88(t, 3H, J=6.8), 1.12, 1.13(d, 3H×2, J=6.8), 1.9
6, 1.99, 2.05, 2.06, 2.16(s, 3H×6), 5.27, 5.28
(d, 1H×2, J=3.4), 7.36(5H)。

【0691】 IR(KBr) : cm^{-1}

1749, 1639, 1371, 1229, 1069。

【0692】 化合物518b(1.004 g) に TFA (7ml) を
加え、室温で1.5時間攪拌後、減圧下TFAを留去した
後の残渣に CHCl_3 (10ml)、 NEt_3 (1,2ml) 及び
 PAl-Osu (330mg) を加え、室温で16時間攪拌して
反応させた。

【0693】 反応液を水洗し、乾燥後、減圧下溶媒を留
去し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (YMC,
 CHCl_3 - MeOH 50:1) で精製して化合物519b
を966.2mg (収率85.9%) 取得した。

【0694】 R, 0.59 (CHCl_3 - MeOH 20:1)。

【0695】 $[\alpha]_D^{25} -36.3^\circ$ (c 1.01, CHCl_3)。

【0696】 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : δ ppm, J in Hz
0.88(t, 3H, J=6.8), 1.13(d, 3H, J=6.6), 1.96, 1.99, 2.
03, 2.04, 2.05, 2.14, 2.16(s, 3H×7), 4.48(d, 1H, J=8.1),
5.29(d, 1H, J=3.4), 7.36(5H)。

【0697】 IR(KBr) : cm^{-1}

1751, 1637, 1371, 1227, 1169, 1065。

【0698】 (y) 化合物520a及び520bの合成

化合物519a(363.8mg) の EtOH (50ml) 及び THF (4
ml) の混合溶媒溶液に10% Pd/C 36mgを加え Parr
で1時間接触還元した後触媒を濾別し、濾液から減圧
下溶媒を留去して脱ベンジル体を337.1mg (収率 100
) 取得した。

【0699】 この化合物の MeOH (10ml) 溶液に、氷冷
下トリメチルシリルジアゾメタンの10%ヘキサン溶液
(4ml) を加え、20分間攪拌して反応させた。

【0700】 反応液から減圧下溶媒を留去し、シリカゲ

69

ルカラムクロマトグラフィー (YMC, CHCl₃-MeOH 50:1) で精製して化合物520aを302.4mg (収率88.6%) 取得した。

【0701】 R_f 0.35 (CHCl₃-MeOH 25:1)。

【0702】 [α]_D²⁵ -83.4° (c 1.00, CHCl₃)。

【0703】 ¹H-NMR (CDCl₃) : δ ppm, J in Hz
0.88(t, 3H, J=6.8), 1.13, 1.14(d, 3H×2, J=6.6), 1.98, 1.99, 2.05, 2.06, 2.16(s, 3H×6), 3.76(s, 3H), 5.28(d, 1H×2, J=3.4)。

【0704】 IR (KBr) : cm⁻¹

1749, 1647, 1373, 1229, 1067。

【0705】 化合物519b(937.9mg) のEtOH(100ml) 及びTHF(10ml) の混合溶媒溶液に10% Pd/C(94mg) を加え Parr で1時間接触還元した後触媒を濾別し、濾液から減圧下溶媒を留去し脱ベンジル体を873.1mg (収率 100%) 取得した。

【0706】 この化合物の一部(420.8mg) のMeOH(6ml) 溶液に、氷冷下10% TMS-CH₂N₂ in Hexane(3.5ml) を加え、20分間攪拌して反応させた。

【0707】 反応液から減圧下溶媒を留去し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (YMC, CHCl₃-MeOH 75:1) で精製して化合物520bを373.5mg (収率87.7%) 取得した。

【0708】 R_f 0.34 (CHCl₃-MeOH 25:1)。

【0709】 [α]_D²⁵ -38.2° (c 0.99, CHCl₃)。

【0710】 ¹H-NMR (CDCl₃) : δ ppm, J in Hz
0.88(t, 3H, J=6.8), 1.14(d, 3H, J=6.6), 1.98, 1.99, 2.05, 2.06, 2.16(s, 3H×7), 3.75(s, 3H), 4.49(d, 1H, J=7.8), 5.28(d, 1H, J=3.4)。

【0711】 IR (KBr) : cm⁻¹

1751, 1647, 1371, 1229, 1070。

【0712】 (z) 化合物521a及び521bの合成

化合物519a(240.8mg) のEtOH(33ml) 及びTHF(2.6ml) の混合溶媒溶液に10% Pd/C(24mg) を加え Parr で1時間接触還元した後触媒を濾別し、濾液から減圧下溶媒を留去し、取得した残渣のCH₂C₁ (5ml) 溶液に、HO-Su(24,7mg) 及びDCC(48.3mg) を加え、室温で2時間攪拌後、2.0M NH₃ in MeOH(0.5ml) を加え室温で2時間攪拌して反応させた。

【0713】 反応液を水洗し、乾燥後、減圧下に溶媒を留去し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (YMC, CHCl₃-MeOH 50:1) で精製して化合物521aを171.8mg (収率77.0%) 取得した。

【0714】 R_f 0.60 (CHCl₃-MeOH 10:1)。

【0715】 [α]_D²⁵ -93.4° (c 1.00, CHCl₃)。

【0716】 ¹H-NMR (CDCl₃) : δ ppm, J in Hz
0.88(t, 3H, J=6.8), 1.14, 1.15(d, 3H×2, J=6.6), 1.99, 2.07, 2.16, 2.17(s, 3H×6), 5.26, 5.29(d, 1H×

70

2, J=3.2)。

【0717】 IR (KBr) : cm⁻¹

1749, 1641, 1371, 1248, 1229, 1069。

【0718】 化合物519b(937.9mg) のEtOH(100ml) 及びTHF(10ml) の混合溶媒溶液に、10% Pd/C(94mg) を加え Parr で1時間接触還元した後触媒を濾別し、濾液から減圧下溶媒を留去し脱ベンジル体を873.1mg (収率 100%) 取得した。

【0719】 この化合物の一部(452.3mg) のCH₂C₁ (5ml) 溶液に、HO-Su(146.3mg) 及びDCC(93.0mg) を加え、室温で2時間攪拌後、2.0M NH₃ in MeOH(1ml) を加え、室温で17時間攪拌して反応させた。

【0720】 反応液を水洗し、乾燥後、減圧下溶媒を留去し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (YMC, CHCl₃-MeOH 50:1) で精製して化合物521bを335.2mg (収率74.1%) 取得した。

【0721】 R_f 0.56 (CHCl₃-MeOH 10:1)。

【0722】 [α]_D²⁵ -45.2° (c 1.00, CHCl₃)。

【0723】 ¹H-NMR (CDCl₃) : δ ppm, J in Hz
0.89(t, 3H, J=6.8), 1.15(d, 3H, J=6.6), 1.99, 2.05, 2.06, 2.07, 2.16, 2.17(s, 3H×7), 4.49(d, 1H, J=7.8), 5.26(d, 1H, J=3.4)。

【0724】 IR (KBr) : cm⁻¹

1751, 1643, 1371, 1229, 1070。

【0725】 (a') 化合物521a' 及び521b' の合成
化合物521a(169.3mg) のMeOH(3ml) 溶液に28% NaOMe in MeOH(10μl) を加え、室温で1時間攪拌して反応させた。

【0726】 減圧下溶媒を留去し、白色粉末として化合物521a' を118.3mg(収率89.6%) 取得した。

【0727】 R_f 0.64 (CHCl₃-MeOH-H₂O 10:5:1)。

【0728】 [α]_D²⁵ -70.6° (c 0.51, CHCl₃-MeOH-H₂O 10:10:3)。

【0729】 ¹H-NMR (CDCl₃, CD₃OD=1:1) : δ ppm, J in Hz
0.89(t, 3H, J=6.8), 1.25(d, 3H×2, J=6.6), 4.81, 4.82(d, 1H, J=3.4)。

【0730】 IR (KBr) : cm⁻¹

40 3398, 1639, 1076。
【0731】 化合物521b(308.1mg) のMeOH(7ml) 溶液に28% NaOMe in MeOH(10μl) を加え、室温で1.5時間攪拌して反応させた。

【0732】 反応液から減圧下溶媒を留去し、白色粉末として化合物521b' を232.2mg(収率99.8%) 取得した。

【0733】 R_f 0.61 (CHCl₃-MeOH-H₂O 10:5:1)。

【0734】 [α]_D²⁵ -32.9° (c 0.556, CHCl₃-MeOH-H₂O 10:10:3)。

【0735】 ¹H-NMR (CDCl₃, CD₃OD=1:1) : δ ppm, J in Hz

71

0.89(t, 3H, J=6.6), 1.24(d, 3H, J=6.6), 4.26(d, 1H, J=7.6), 4.81(d, 1H, J=2.9)。

【O 736】IR(KBr) : cm⁻¹
3400, 1661, 1637, 1070。

【O 737】(b') 化合物520a' 及び520b' の合成
化合物520a(298.0mg) のMeOH (5ml) 溶液に28% NaOMe in MeOH (20μl) を加え、室温で1時間攪拌して反応させた。

【O 738】反応液から減圧下溶媒を留去し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (YMC, CHCl₃ - MeOH 5:1) で精製して白色粉末として化合物520a' を137.6mg(収率59.6%) 取得した。

【O 739】R_f 0.86 (CHCl₃ - MeOH 2:1)。

【O 740】[α]_D²⁵ -71.3° (c 1.01, MeOH)。

【O 741】¹H-NMR(CD₃OD) : δ ppm, J in Hz
0.90(t, 3H, J=6.8), 1.20, 1.21(d, 3H × 2, J=6.6), 4.76, 4.78(d, 1H × 2, J=2.2)。

【O 742】IR(KBr) : cm⁻¹
3400, 1643, 1078。

【O 743】化合物520b(348.2mg) のMeOH (7ml) 溶液に、28% NaOMe in MeOH (10μl) を加え、室温で2時間攪拌して反応させた。

【O 744】反応液から減圧下溶媒を留去し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (YMC, CHCl₃ - MeOH 25:10) で精製して白色粉末として化合物520b' を187.5mg(収率71.0%) 取得した。

【O 745】R_f 0.70 (CHCl₃ - MeOH 2:1)。

【O 746】[α]_D²⁵ -30.7° (c 0.505, CHCl₃ - MeOH 10:10:3)。

【O 747】¹H-NMR(CD₃OD) : δ ppm, J in Hz
0.90(t, 3H, J=6.8), 1.21(d, 3H, J=6.6), 3.67(s, 3H), 4.24(d, 1H, J=7.3)。

【O 748】IR(KBr) : cm⁻¹
3422, 1637, 1074。

【O 749】(c') 化合物522a' 及び522b' の合成
化合物520a'(104.0mg) のMeOH (3ml) 溶液に 0.1 N NaOH (1.15ml) を加え、室温で24時間攪拌して反応させた。

【O 750】反応液から減圧下溶媒を留去し、ゲル濾過 (LH-20, MeOH) で精製し、白色粉末として化合物522a' を98.2mg (収率93.6%) 取得した。

【O 751】R_f 0.49 (CHCl₃ - MeOH - H₂O 10:5:1)。

【O 752】[α]_D²⁵ -68.5° (c 1.05, CHCl₃ - MeOH - H₂O 10:10:3)。

【O 753】¹H-NMR(CDCl₃ : CD₃OD=1:1) : δ ppm,
J in Hz

0.88(t, 3H, J=6.8), 1.24(d, 3H, J=6.6)。

【O 754】IR(KBr) : cm⁻¹

3400, 1639, 1558, 1078, 1038。

【O 755】化合物520b' (138.8mg) のMeOH (3ml)

10

1) 溶液に、0.1N NaOH (1.504ml) を加え、室温で68時間攪拌して反応させた。

【O 756】反応液から減圧下溶媒を留去し、ゲル濾過 (LH-20, MeOH) で精製し、白色粉末として化合物522b' を135.1mg(収率96.5%) 取得した。

【O 757】R_f 0.39 (CHCl₃ - MeOH - H₂O 10:5:1)。

【O 758】[α]_D²⁵ -28.2° (c 1.02, CHCl₃ - MeOH - H₂O 10:10:3)。

【O 759】¹H-NMR(CDCl₃ : CD₃OD=1:1) : δ ppm,
J in Hz

0.89(t, 3H, J=6.8), 1.24(d, 3H, J=6.6)。

【O 760】IR(KBr) : cm⁻¹

3400, 1637, 1560, 1076, 1041。

【O 761】(d') 化合物523 の合成 (図5j)

2-セチルステアリン酸(304mg) に塩化チオニル (3ml) を加え、3時間加熱還流した。過剰の塩化チオニルを留去し、ベンゼンを加え、溶媒を留去した。この操作を3回繰り返したのち、残渣を塩化メチレン (3ml) に溶解した。この溶液をフコース誘導体501a (276mg) およびトリエチルアミン(0.18ml)の塩化メチレン(15ml)溶液に氷冷下滴下した後、室温にて終夜攪拌した。反応液を水及び半飽和食塩水にて洗浄し、硫酸マグネシウムにて乾燥した。溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (シリカゲル 50g、クロロホルム) にて精製してアミド体(450mg)を得た。

【O 762】[α]_D²⁵ -60.3° (c 1.0, クロロホルム)。

【O 763】IR(KBr) : 3450, 3300, 1750, 1640, 1550 cm⁻¹。

【O 764】¹H-NMR(CD₃OD) : 0.88(3H, t, J=7Hz), 1.14(3H, d, J=6.5Hz), 2.00(3H, s), 2.07(3H, s), 2.17(3H, s), 4.13(1H, q, J=6.5Hz), 5.04(1H, d, J=4Hz), 5.16(1H, dd, J=4, 11Hz), 5.29(1H, brd, J=3Hz), 5.36(1H, dd, J=3, 1Hz), 5.81(1H, t, J=5Hz)。

【O 765】m/z(FAB) 846。

【O 766】R_f = 0.53 (クロロホルム : メタノール = 99:1)。

【O 767】上記で得たアミド体(235mg)のメタノール (30ml) 溶液にナトリウムトキシド (28%メタノール溶液 55μl) を加え、室温にて6時間攪拌した。「アンバーリスト15E」を液性が中性になるまで加えた後樹脂を濾去し、濾液を濃縮し、残渣を「セファデックス LH-20」 (メタノール : クロロホルム = 1 : 1) にて精製し、目的化合物523(183mg)を得た。

【O 768】[α]_D²⁵ -44.6° (c 1.0, クロロホルム : メタノール = 1:1)。

【O 769】IR(KBr) : 3450, 3300, 1640, 1550cm⁻¹。

【O 770】¹H-NMR(CD₃OD) : 0.89(3H, t, J=7Hz), 1.22(3H, d, J=6.5Hz), 1.4(2H, m), 1.55(2H, m), 3.93(1H, q, J=6.5Hz)。

50

【0771】 $R_f = 0.45$ (クロロホルム:メタノール=9:3:7)。

【0772】 (ϵ') 化合物529 の合成 (図5 k)

1) 化合物524 の合成

L-フコーステトラアセテート (化合物523) (10.16 g) と 2-[2-(2-クロロエトキシ)エトキシ]エタノール (10.31 g) を塩化メチレン (300ml) に溶解し、BF₃·Et₂O (17.36 g) を加え、室温で25時間攪拌した。反応液を塩化メチレンで希釈し、水、5%NaHCO₃、水及び水で順次洗浄し、乾燥後溶媒を減圧下留去した。残渣をピリジン (26ml) に溶解し、無水酢酸 (20 ml) を加え、室温で15時間攪拌した。反応混合物を酢酸エチルで希釈し、水、5%NaHCO₃、水、水及び水で順次洗浄し、乾燥後溶媒を減圧下留去した。残渣シリカゲル (250 g) を用いるカラムクロマトグラフィー (クロロホルム) で精製し、 α -グリコシド体化合物524 (4.40 g, 33%) と β -グリコシド体化合物525 (1.79 g) を無色油状物として得た。

【0773】 α -グリコシド体化合物524 : $[\alpha]_D^{25} -12.3^\circ$ (c 0.96, CHCl₃)。

【0774】 ¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.14 (3H, d, J=6.6Hz), 1.99 (3H, s), 2.08 (3H, s), 2.17 (3H, s), 3.62-3.84 (12H, m), 4.23 (1H, q, J=6.6Hz), 5.11 (1H, d, J=3.7Hz), 5.12 (1H, dd, J=3.7Hz, 10.0Hz), 5.30 (1H, d, J=3.4Hz), 5.37 (1H, dd, J=3.4Hz, 10.0Hz)。

【0775】 2) 化合物526 の合成

クロル体化合物524 (3.56 g) をDMF (50ml) に溶解し、アジ化ナトリウム (1.05 g) を加え、70°Cで2日間攪拌した。反応液を酢酸エチルで希釈し、水洗し、乾燥後溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲル (100 g) を用いるカラムクロマトグラフィー (クロロホルム) で精製し、アジド体化合物526 (2.98 g) を無色油状物として得た。

【0776】 $[\alpha]_D^{25} -113.7^\circ$ (c 0.96, CHCl₃)。

【0777】 ¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.14 (3H, d, J=6.6Hz), 1.99 (3H, s), 2.07 (3H, s), 2.16 (3H, s), 3.40 (2H, t, J=5.0Hz), 3.62-3.70 (9H, m), 3.78-3.84 (1H, m), 4.23 (1H, dq, J=1.2Hz, 6.6Hz), 5.10 (1H, d, J=3.7Hz), 5.12 (1H, dd, J=3.7Hz, 10.3Hz), 5.30 (1H, dd, J=1.2Hz, 3.4Hz), 5.37 (1H, dd, J=3.4Hz, 10.3Hz)。

【0778】 3) 化合物527 の合成

アジド体化合物526 (2.21 g) と p-トルエンスルホン酸 (0.94 g) をエタノール (100ml) に溶解し、リンゴ酸触媒 (4.40 g) を加え、室温50 psi で7時間接触還元を行った。触媒を濾去後、濾液を減圧下濃縮し、アミン体化合物527 (2.84 g) を無色油状物質として得た。

【0779】 4) 化合物528 の合成

アミン体化合物527 (240mg) とバルチミン酸N-ヒドロキシスクシンイミドエステル (143mg) を塩化メチレン (20ml) に溶解し、トリエチルアミン (82mg) を加え、

室温で3時間攪拌した。反応液を塩化メチレンで希釈し、水、10%クエン酸水及び水で順次洗浄し、乾燥後溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲル (50 g) を用いるカラムクロマトグラフィー (クロロホルム-メタノール 100:1) で精製し、目的化合物 (241mg) を得た。

【0780】 $[\alpha]_D^{25} -65.0^\circ$ (c 1.01, CHCl₃)。

【0781】 ¹H-NMR (CDCl₃) δ : 0.88 (3H, t, J=6.8Hz), 1.14 (3H, d, J=6.6Hz), 1.20-1.34 (24H, m), 1.63 (2H, m), 1.99 (3H, s), 2.07 (3H, s), 2.17 (3H, s), 2.18 (2H, m), 3.46 (2H, m), 3.56 (2H, m), 3.58-3.68 (7H, m), 3.80 (1H, m), 4.23 (1H, dq, J=1.2Hz, 6.6Hz), 5.12 (1H, dd, J=3.7Hz, 10.3Hz), 5.13 (1H, d, J=3.7Hz), 5.29 (1H, dd, J=1.2Hz, 3.4Hz), 5.37 (1H, dd, J=3.4Hz, 0.3Hz), 6.10 (1H, m)。

【0782】 5) 化合物529 の合成

化合物528 (208mg) をメタノール (5ml) に溶解し、28%NaOMe in MeOH (20μl) を加え、室温で2.5時間攪拌した。反応液に「アンバーライトIRC-50」を加え、不溶物を濾去後濾液を減圧下濃縮乾固した。残渣にクロロホルムを加え、不溶物を濾去後濾液を減圧下濃縮乾固し、残渣をエーテルで洗浄して目的化合物529 (151mg) を無色粉末として得た。

【0783】 $[\alpha]_D^{25} -55.2^\circ$ (c 0.56, CHCl₃)。

【0784】 ¹H-NMR (CDCl₃) δ : 0.88 (3H, t, J=6.8Hz), 1.20-1.34 (24H, m), 1.30 (3H, d, J=6.6Hz), 1.62 (2H, m), 2.18 (2H, m), 3.40-3.72 (11H, m), 3.74-3.84 (3H, m), 3.90-3.94 (1H, m), 4.04 (1H, q, J=3.3Hz), 4.92 (1H, d, J=3.4Hz), 6.43 (1H, m)。

【0785】 (f') 化合物531 の合成 (図5 l)

1) 化合物530 の合成

2-(1-ヘキサデシル)オクタデカン酸 (153mg) をヘキサン (15ml) と塩化メチレン (20ml) の混合溶液に溶解し、N-ヒドロキシスクシンイミド (35mg) と N,N'-ジシクロヘキシカルボジイミド (62mg) を加え、室温で24時間攪拌した。反応混合物にアセトニトリル (15ml) を溶解したアミン体化合物527 (214mg) を加え、ついでトリエチルアミン (67mg) を加えた後、室温で24時間攪拌した。不溶物を濾去し、濾液をクロロホルムで希釈し、水洗し、乾燥後溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲル (60 g) を用いるカラムクロマトグラフィー (クロロホルム-メタノール 150:1) で精製した。

再度、シリカゲル (60 g) を用いるカラムクロマトグラフィー (ヘキサン-酢酸エチル 2:1) で精製し、目的化合物530 (165mg) を無色油状物として得た。

【0786】 $[\alpha]_D^{25} -51.4^\circ$ (c 0.84, CHCl₃)。

【0787】 ¹H-NMR (CDCl₃) δ : 0.88 (6H, t, J=6.8Hz), 1.14 (3H, d, J=6.4Hz), 1.20-1.33 (56H, m), 1.34-1.43 (2H, m), 1.56-1.62 (2H, m), 1.99 (3H, s), 2.07 (3H, s), 2.17 (3H, s), 3.47 (2H, m), 3.54 (2H, m), 3.58-3.70 (7H, m), 3.76-3.83 (1H, m), 4.22 (1H, dq, J=1.2Hz, 6.4

Hz), 5.12(1H, dd, J=3.7Hz, 10.0Hz), 5.13(1H, d, J=3.7Hz), 5.29(1H, dd, J=1.2Hz, 3.4Hz), 5.37(1H, dd, J=3.4Hz, 10.0Hz), 6.02(1H, m)。

【0788】2) 化合物531の合成

化合物530(138mg)をメタノール(10ml)に溶解し、28%NaOME*i*nMeOH(20μl)を加え、室温で2.5時間攪拌した。反応液に「アンバーライトIRC-50」を加え、不溶物を濾去後濾液を減圧下濃縮乾固した。残渣にクロロホルムに加え、不溶物を濾去後濾液を減圧下濃縮乾固し、残渣をエーテルで洗浄して目的化合物(101mg)を無色粉末として得た。

【0789】 $[\alpha]_D -36.7^\circ$ (c 0.69, CHCl₃)。

【0790】¹H-NMR(CDCl₃) δ : 0.88(6H, t, J=6.8Hz), 1.20-1.30(56H, m), 1.30(3H, d, J=6.8Hz), 1.34-1.43(2H, m), 3.37-3.72(11H, m), 3.74-3.85(3H, m), 3.88-3.94(1H, m), 4.03(1H, q, J=6.8Hz), 4.92(1H, d, J=3.4Hz), 6.37(1H, m)。

【0791】(g') 化合物540の合成(図5m)

1.) 化合物535の合成

化合物534(340mg)、Zn(O Tf), (318mg)及び6-クロロヘキサノール(151mg)をアセトニトリル(15ml)に溶解し、氷冷攪拌下TMSCl(95mg)を加えた。同温で1.5時間攪拌後、反応混合物を酢酸エチルで希釈し、水、5%NaHCO₃水及び水で順次洗浄し、乾燥後溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲル(25g)を用いるカラムクロマトグラフィー(クロロホルム-ヘキサン2:1)で精製し、目的化合物(319mg)を無色油状物として得た。

【0792】 $[\alpha]_D -42.4^\circ$ (c 0.88, CHCl₃)。

【0793】¹H-NMR(CDCl₃) δ : 1.11(3H, d, J=6.6Hz), 1.32-1.40(2H, m), 1.40-1.48(2H, m), 1.56-1.68(2H, m), 1.76(2H, m), 3.43(1H, m), 3.51(2H, t, J=6.6Hz), 3.60(1H, m), 3.66(1H, d, J=2.9Hz), 3.86(1H, q, J=6.6Hz), 3.93(1H, dd, J=2.9Hz, 10.0Hz), 4.02(1H, dd, J=3.7Hz, 10.0Hz), 4.65(1H, d, J=11.7Hz), 4.67(1H, d, J=12.0Hz), 4.74(1H, d, J=11.7Hz), 4.78(1H, d, J=3.7Hz), 4.81(1H, d, J=12.1Hz), 4.88(1H, d, J=11.7Hz), 4.98(1H, d, J=11.7Hz), 7.24-7.41(15H, m)。

【0794】2) 化合物537の合成

クロロ体化合物535(1.03g)をDMF(15ml)に溶解し、アジ化ナトリウム(0.24g)を加え、60°Cで6日間攪拌した。反応液を酢酸エチルで希釈し、水洗し、乾燥後溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲル(100g)を用いるカラムクロマトグラフィー(ヘキサン-酢酸エチル15:1)で精製し、アジト体化合物537(0.94g)を無色油状物として得た。

【0795】 $[\alpha]_D -39.4^\circ$ (c 1.08, CHCl₃)。

【0796】¹H-NMR(CDCl₃) δ : 1.10(3H, d, J=6.6Hz), 1.34-1.42(4H, m), 1.54-1.68(4H, m), 3.24(2H, t, J=7.0Hz), 3.40-3.46(1H, m), 3.58-3.64(1H, m), 3.66

(1H, d, J=2.9Hz), 3.86(1H, q, J=3.3Hz), 3.93(1H, dd, J=2.9Hz, 10.0Hz), 4.03(1H, dd, J=3.7Hz, 10.0Hz), 4.66(1H, d, J=11.5Hz), 4.67(1H, d, J=12.0Hz), 4.74(1H, d, J=12.0Hz), 4.78(1H, d, J=3.7Hz), 4.81(1H, d, J=12.0Hz), 4.87(1H, d, J=12.0Hz), 4.98(1H, d, J=11.5Hz), 7.24-7.41(15H, m)。

【0797】3) 化合物538の合成

アジト体化合物537(0.90g)とp-トルエンスルホン酸(0.31g)をエタノール(30ml)に溶解し、リンドラ一触媒(1.80g)を加え、室温50ps iで5時間接触還元を行った。触媒を濾去後、濾液減圧下濃縮し、アミン体化合物538(1.12g)を無色泡状物質として得た。

【0798】4) 化合物539の合成

N-t-2ブトキシカルボニル-L-グルタミン酸(74mg)をアセトニトリル(20ml)に溶解し、N-ヒドロキシスクシンイミド(76mg)とN,N'-ジシクロヘキシルカルボジイミド(136mg)を加え、室温で4時間攪拌した。反応混合物にアミン体化合物538(466mg)とトリエチルアミン(134mg)を加え、室温で2時間攪拌した。析出晶を濾過し、シリカゲル(60g)を用いるカラムクロマトグラフィー(クロロホルム-メタノール100:1)で精製し、目的化合物(288mg)を無色粉末として得た。

【0799】 $[\alpha]_D -34.0^\circ$ (c 1.45, CHCl₃)。

【0800】¹H-NMR(CDCl₃) δ : 1.10(6H, d, J=6.6Hz), 1.28-1.37(8H, m), 1.43(9H, m), 1.45-1.52(4H, m), 1.55-1.62(4H, m), 1.85-1.95(1H, m), 2.02-2.10(1H, m), 2.21-2.39(2H, m), 3.16-3.29(4H, m), 3.38-3.46(2H, m), 3.54-3.61(2H, m), 3.66(2H, d, J=2.9Hz), 3.86(2H, q, J=6.6Hz), 3.90-3.96(2H, m), 4.00-4.05(2H, m), 4.65(2H, d, J=11.7Hz), 4.67(2H, d, J=12.0Hz), 4.74(2H, d, J=11.7Hz), 4.77(1H, d, J=3.4Hz), 4.78(1H, d, J=3.4Hz), 4.81(2H, d, J=12.0Hz), 4.87(1H, d, J=11.7Hz), 4.88(1H, d, J=11.7Hz), 4.98(2H, d, J=11.7Hz), 7.24-7.41(30H, m)。

【0801】5) 化合物540の合成

ベンジルエーテル体化合物539(230mg)を酢酸エチル(20ml)とテトラヒドロフラン(20ml)の混合溶媒に溶解し、10%Pd-C(460mg)を加え、室温60ps iで3日間接触還元を行った。触媒を濾去後、濾液を減圧下濃縮し、残渣をエーテルで洗浄して目的化合物(113mg)を無色粉末として得た。

【0802】 $[\alpha]_D -80.9^\circ$ (c 0.78, MeOH)。

【0803】¹H-NMR(CD₃OD) δ : 1.21(6H, d, J=6.6Hz), 1.34-1.44(8H, m), 1.44(9H, s), 1.47-1.57(4H, m), 1.57-1.68(4H, m), 1.80-1.88(1H, m), 1.95-2.04(1H, m), 2.25(2H, m), 3.94(2H, q, J=6.6Hz), 4.73(2H, d, J=2.7Hz)。

【0804】(h') 化合物533の合成(図5m)

1) 化合物532の合成

t-Boc-L-グルタミン酸(74mg)をアセトニトリル

(20ml)に溶解し、HO-Su(76mg)とDCC(136mg)を加え、室温で18時間攪拌した。反応混合物にアミン体化合物527(392mg)とトリエチルアミン(134mg)を加え、室温で24時間攪拌した。不溶物を濾去し、濾液をクロロホルムで希釈し、水、5%NaHCO₃水、水、10%クエン酸水及び水で順次洗浄し、乾燥後溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲル(50g)を用いるカラムクロマトグラフィー(クロロホルム-メタノール50:1)で精製し、目的化合物532(207mg)を無色泡状物として得た。

【0805】2) 化合物533の合成

化合物532(180mg)をメタノール(3ml)に溶解し、28%NaOMe in MeOH(20μl)を加え、室温で4時間攪拌した。反応液に「アンバーライトIRC-50」を加え、不溶物を濾去後濾液を減圧下濃縮乾固し、目的化合物533(114mg)を無色泡状物として得た。

【0806】[α]_D-67.2°(c 0.62, MeOH)。【0807】¹H-NMR(CD₃OD) δ: 1.21(6H, d, J=6.6Hz), 1.44(9H, s), 1.82-1.92(1H, m), 1.98-2.06(1H, m), 2.29(2H, m), 4.00(2H, q, J=6.6Hz)。

【0808】実施例6(アセチルガラクトサミン系誘導体の合成)

本実施例における反応式を図6に示す。

【0809】(a) 化合物607の合成

化合物114(129.9mg)にTFA(2ml)を加え、室温で1時間攪拌後、減圧下TFAを留去した後の残渣にCH₂C₁, (2ml)及びNEt₃(200μl)を加えた溶液に、化合物606(43mg)にCH₂C₁, (5ml)、HO-Su(12mg)及びDCC(21mg)を加え、室温で1時間攪拌した後濾過した濾液を加え、室温で24時間攪拌して反応させた。

【0810】反応液を水洗し、乾燥後、減圧下溶媒を留去し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(Meerk, CHCl₃-MeOH 20:1)で精製して化合物607を36.7mg(収率23.4%)取得した。【0811】R_f0.53(CHCl₃-MeOH 10:1)。【0812】[α]_D-16.8°(c 0.98, MeOH)。【0813】¹H-NMR(CD₃OD): δ ppm, J in Hz
0.90(t, 3H), 1.92(s, 3H×3), 1.95, 2.02, 2.14(s, 3H×9), 3.55-3.76(m, 12H), 4.05(s, 2H), 4.56(d, 1H×3, J=8.5), 5.07(dd, 1H×3, J=3.5, 11.2), 5.33(d, 1H×3, J=3.5)。

【0814】(b) 化合物608の合成

化合物607(36.0mg)のMeOH(3ml)溶液に、28%NaOMe in MeOH(5μl)を加え、室温で23時間攪拌して反応させた。

【0815】反応液から減圧下溶媒を留去し、MeOHで洗浄し、化合物608を21.6mg(収率74.0%)取得した。

【0816】R_f0.34(CHCl₃-MeOH-H₂O 10:5:1)。【0817】[α]_D-4.0°(c 0.177, CHCl₃-MeO-H₂O 10:10:3)。【0818】¹H-NMR(CDCl₃): CD₃OD: D₂O=3:6:1): δ ppm, J in Hz

0.89(t, 3H), 2.01(s, 3H×3)。

【0819】実施例7(ラクトース系誘導体の合成)

本実施例における反応式を図7a乃至図7dに示す。

【0820】また、本実施例における旋光度は全て25°Cで測定した値である。

【0821】(a) 化合物702の合成

アルゴン雰囲気下、β-アセチル体701(15.04g)、6-ブロモヘキサンオール(4.82g)及び「モレキュラーシーブス4A」(25g、減圧下150°Cにて終夜乾燥)の1, 2-ジクロルエタン(200ml)溶液に室温にてトリフルオロメタンスルホン酸トリメチルシリル(5.1ml)を滴下し、20分間攪拌して反応させた。

【0822】反応液からモレキュラーシーブスを濾去し、濾液を希重曹水-氷にあけてクロロホルム抽出した。抽出液を重曹水、水、飽和食塩水で洗浄後、乾燥した。溶媒を留去後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン-酢酸エチル7:3-6:4)にて精製してβ-グリコシド体化合物702を3.12g(収率18%)得た。

【0823】R_f0.59(ベンゼン-酢酸エチル 1:1)。【0824】[α]_D+3.9°(c 1.0, クロロホルム)。【0825】¹H-NMR(CDCl₃): δ (ppm) in 500MHz: 9.69(d, 3H), 2.039(s, 3H), 2.063(s, 3H), 2.124(s, 3H), 2.155(s, 3H), 2.047(s, 6H), 4.45(d, 1H), 4.48(d, 1H), 4.88(dd, 1H), 4.95(dd, 1H), 5.11(dd, 1H), 5.20(t, 1H), 5.35(dd, 1H)。【0826】IR(KBr): 1753, 1236cm⁻¹。【0827】MS(FAB)(m/z): 799(MH⁺)。

【0828】(b) 化合物703の合成

β-グリコシド体化合物702(3.84g)のジメチルホルムアミド(25ml)溶液にアジ化ナトリウム(0.78g)を加え、室温にて3日間、さらに50°Cにて2時間加熱攪拌して反応させた。

【0829】反応液を水にあけて酢酸エチルにて抽出し、抽出液を水、飽和食塩水で洗浄後、乾燥した。溶媒を留去して、アジド体化合物703を3.61g(収率99%)得た。

【0830】R_f0.59(ベンゼン-酢酸エチル 1:1)。【0831】¹H-NMR(CDCl₃): δ (ppm) in 500MHz: 1.966(s, 3H), 2.035(s, 3H), 2.062(s, 3H), 2.120(s, 3H), 2.152(s, 3H), 2.046(s, 6H), 4.45(d, 1H), 4.48(d, 1H), 4.88(dd, 1H), 4.96(dd, 1H), 5.11(dd, 1H), 5.19(t, 1H), 5.35(brd, 1H)。【0832】IR(KBr): 1757cm⁻¹。【0833】MS(FAB)(m/z): 762(MH⁺)。

【0834】(c) 化合物704の合成

アジド体化合物703 (3.60 g) 及びトルエンスルホン酸 (0.45 g) のエタノール (55ml) 溶液にリンドラー触媒 (1.51 g) を加え、水素加圧下 (50psi) 2時間振とう攪拌して反応させた。

【0835】反応液から触媒をセライトにて濾去し、濾液を濃縮してアミノ体化合物704 の粗生成物を4.16 g 得た。

【0836】(d) 化合物706 の合成

氷冷下、前項(c)で得たアミノ体化合物704 (1.39 g) 及び化合物705 の(L)-Boc-Glu(OBz1)-OSu (0.82 g) のジメチルホルムアミド (15ml) 溶液にトリエチルアミン (0.26ml) を加え、そのまま20分間、さらに室温にて40分間攪拌して反応させた。

【0837】反応液を酢酸エチルにて抽出し、抽出液を水、飽和食塩水で洗浄後、乾燥した。溶媒を留去後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (トルエン-酢酸エチル 7:3-6:4) にて精製してベンジル体化合物706 を1.32 g (収率82%) 得た。

【0838】R_f 0.27 (ベンゼン-酢酸エチル 1:1)。

【0839】[α]_D -11.1° (c 1.0, クロロホルム)。

【0840】¹H-NMR (CDCl₃) δ (ppm) in 500MHz : 1.40 (s, 9H), 1.965 (s, 3H), 2.031 (s, 3H), 2.044 (s, 6H), 2.059 (s, 3H), 2.117 (s, 3H), 2.151 (s, 3H), 2.43 (dt, 1H), 2.55 (dt, 1H), 4.44 (d, 1H), 4.49 (d, 1H), 4.48-4.52 (m, 1H), 4.88 (dd, 1H), 4.96 (dd, 1H), 5.11 (dd, 1H), 5.13 (s, 2H), 5.19 (t, 1H), 5.35 (dd, 1H)。

【0841】IR (KBr) : 3400, 1753, 1670, 1520cm⁻¹。

【0842】MS (FAB) (m/z) : 1055 (MH⁺)。

【0843】(e) 化合物708 の合成

氷冷下、前出項(c)で得たアミノ体化合物704 (2.78 g)、化合物707 の(L)-Boc-Glutamic acid (390mg) 及びN-ヒドロキシスクシンイミド (436mg) のジメチルホルムアミド (30ml) 溶液にトリエチルアミン (0.53ml) を加え、次いでN, N'-ジシクロヘキシルカルボジイミド (782mg) のジメチルホルムアミド (5ml) 溶液を滴下した。そのまま氷冷下で20分間、室温にて17時間攪拌して反応させた。

【0844】反応液から不溶物を濾去し、濾液を半飽和食塩水にあけて、酢酸エチルにて抽出し、抽出液を水、飽和食塩水で洗浄後、乾燥した。溶媒を留去後、残渣をアセトニトリルに溶解後不溶物を濾去した。濾液を濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル-トルエン 7:3-95:5) にて精製し Boc 体化合物708 を1.55 g (収率60%) 得た。

【0845】R_f 0.33 (クロロホルム-メタノール 9:5:5)。

【0846】[α]_D -11.0° (c 0.99, クロロホルム)。

【0847】¹H-NMR (CDCl₃) δ (ppm) in 500MHz : 1.

43 (s, 9H), 1.966 (s, 6H), 2.036 (s, 6H), 2.046 (s, 12H), 2.061 (s, 6H), 2.121 (s, 6H), 2.152 (s, 6H), 4.446 (d, 1H), 4.450 (d, 1H), 4.48 (d, 1H), 4.49 (d, 1H), 4.488 (dd, 2H), 4.958 (dd, 1H), 4.96 (dd, 1H), 5.11 (dd, 2H), 5.19 (t, 2H), 5.35 (brd, 2H), 5.7 (brs, 1H), 6.1 (brs, 1H), 6.5 (brs, 1H)。

【0848】IR (KBr) : 3400, 1755, 1670, 1540cm⁻¹。

【0849】MS (FAB) (m/z) : 1682 (MH⁺)。

【0850】(f) 化合物709 の合成

i) Boc 体化合物708 (0.53g) にトリフルオロ酢酸 (5ml) を加え室温下1時間攪拌した。トリフルオロ酢酸を留去し、得られたアミノ体のジメチルホルムアミド溶液に、液性が弱塩基性になるまでトリエチルアミンを加えた。

ii) ベンジル体化合物706 (320mg) のエタノール (10ml) 溶液に10%バラジウムカーボン (289mg) を加え、水素加圧下 (50psi) 1時間振とう攪拌した。触媒を濾去後、溶媒を留去し、残渣 (308mg) のジメチルホルムアミド (15ml) 溶液に i) で得たアミノ体のジメチルホルムアミド溶液及びN-ヒドロキシスクシンイミド (43mg) を加えた。次いで、氷冷下N, N'-ジシクロヘキシルカルボジイミド (77mg) のジメチルホルムアミド溶液を滴下し、室温にて20時間攪拌し反応させた。

【0852】反応液から不溶物を濾去し、濾液を食塩水にあけて、酢酸エチルにて抽出し、抽出液を水、飽和食塩水で洗浄後、乾燥した。溶媒を留去後、残渣にアセトニトリルを加え、不溶物を濾去した。濾液を濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム-メタノール 99:1-98:2) にて精製して Boc 体化合物709 を 530mg (収率70%) 得た。

【0853】R_f 0.38 (クロロホルム-メタノール 9:5:5)。

【0854】[α]_D -11.0° (c 1.00, クロロホルム)。

【0855】¹H-NMR (CDCl₃) δ (ppm) in 500MHz : 1.42 (s, 9H), 1.97 (s, 9H), 2.03 (s, 9H), 2.05 (s, 18H), 2.06 (s, 9H), 2.12 (s, 9H), 2.15 (s, 9H), 4.87 (t, 3H), 4.96 (dd, 3H), 5.11 (dd, 3H), 5.19 (t, 3H), 5.35 (brd, 3H), 5.59 (brd, 1H), 6.75 (brs, 1H), 6.89 (brs, 1H), 7.09 (brd, 1H), 7.40 (brs, 1H)。

【0856】IR (KBr) : 3480, 1755, 1650, 1540, 1520cm⁻¹。

【0857】MS (FAB) (m/z) : 2350 (MH⁺)。

【0858】(g) 化合物710 の合成

Boc 体化合物709 (52mg) のメタノール溶液にナトリウムメトキシド (20μl in 28%メタノール溶液) を加えて、氷冷下1時間攪拌して反応させた。

【0859】反応液に「Amberlyst 15E」を液性が中性になるまで加えた後、反応液より析出し、浮遊している粉末をデカンテーションして取り出し、溶媒

81

を留去して、ラクトース誘導体である化合物710 を26mg (収率77%) 得た。

【0860】 R_f 0.62 (酢酸エチル-ピリジン-酢酸-水 5:5:1:3)。

【0861】 [α]_D -7.2° (c 0.5, メタノール-水 1:1)。

【0862】 ¹H-NMR (CD₃OD+D₂O) δ (ppm) in 500MHz
z : 1.45 (s, 9H), 4.31 (d, 3H), 4.38 (d, 3H)。

【0863】 IR (KBr) : 3400, 1650, 1560, 1540cm⁻¹。

【0864】 MS (FAB) (m/z) : 1668 (MH⁺+Na⁺)。

【0865】 (h) 化合物711 の合成

B_{oc} 体化合物709 (200mg) にトリフルオロ酢酸 (4ml) を加え、室温下1時間攪拌した。トリフルオロ酢酸を留去し、残渣のジメチルホルムアミド溶液に液性が弱塩基性になるまでトリエチルアミンを加えた。この溶液にN-バーミトイルオキシサクシンイミド (33mg) のトルエン (2ml) 溶液を加え室温にて7時間攪拌して反応させた。

【0866】 反応液から目的物を酢酸エチルにて抽出し、抽出液を水、飽和食塩水で洗浄後、乾燥した。溶媒を留去後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム-メタノール 50:1) にて精製しバーミトイル体 化合物711 を235mg (quant) 得た。

【0867】 R_f 0.26 (クロロホルム-メタノール 9:5:5)。

【0868】 [α]_D -10.7° (c 1.0, クロロホルム)。

【0869】 ¹H-NMR (CDCl₃) δ (ppm) in 500MHz : 0.88 (t, 3H), 1.965 (s, 9H), 2.032 (s, 6H), 2.038 (s, 3H), 2.046 (s, 9H), 2.060 (s, 9H), 2.119 (s, 6H), 2.123 (s, 3H), 2.152 (s, 9H), 4.869 (t, 1H), 4.872 (t, 1H), 4.875 (t, 1H), 4.962 (dd, 1H), 4.964 (d, 2H), 5.11 (dd, 3H), 5.19 (t, 3H), 5.35 (brd, 3H)。

【0870】 IR (KBr) : 3430, 1755, 1640, 1540cm⁻¹。

【0871】 MS (FAB) (m/z) : 2668 (MH⁺)。

【0872】 (i) 化合物712 の合成

バーミトイル体化合物711 (214mg) をメタノール (5ml)-テトラヒドロフラン (1.5ml) の混合液に溶解し、氷冷下ナトリウムメトキシド (50μl, 28% メタノール溶液) を滴下し、そのまま氷冷下で4時間、さらに室温にて1.5時間攪拌して反応させた。

【0873】 反応液に氷冷下、水、塩化メチレンを加えて析出した粉末を溶解し、これに液性が中性になるまで「Amberlyst 15E」を加えた。加えた樹脂を濾去し、濾液を濃縮した。残渣にアセトニトリルを加えて析出したラクトース誘導体 (化合物712) を103mg (収率69%) 得た。

【0874】 R_f 0.76 (酢酸エチル-ピリジン-酢酸-水 5:5:1:3)。

【0875】 [α]_D -4.6° (c 0.35, ジメチルスル

50

ホキシド)。

【0876】 ¹H-NMR (DMSO) δ (ppm) in 500MHz : 0.86 (t, 3H), 4.17 (d, 3H), 4.20 (d, 3H), 7.74 (brt, 1H), 7.78 (brt, 1H), 7.84 (brt, 1H), 7.86 (brd, 1H), 7.90 (brd, 1H)。

【0877】 IR (KBr) : 3400, 1700, 1640, 1540cm⁻¹。

【0878】 MS (FAB) (m/z) : 1786 (MH⁺)。

【0879】 (j) 化合物714 の合成 (図7c)

1) 化合物713 の合成

β -ラクトースオクタアセート化合物701 (1.36 g, 2mmol)、トリエチレングリコールモノn-オクタデシルエーテル (1.21 g, 3mmol) 及び塩化メチレン28mlの混合物を氷冷し、3分子化ホウ素ニーテル (1.42 g, 10mmol) を滴下し、次いで室温で1晩反応した。反応液を10%重曹水中に注加し、有機層をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル-塩化メチレン、1:1) により精製して化合物713 (0.87 g, 43%) を得た。

【0880】 元素分析値は、C₅₀H₈₄O₂₂としての計算値 : C, 58.77 ; H, 8.29に対し実測値 : C, 58.53 ; H, 8.31。

【0881】 [α]_D 11.2° (c 1.0, CHCl₃)。

【0882】 ¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃) : δ = 0.88 (3H, t, 7.0Hz), 1.25 (30H, s), 1.56 (2H, m), 1.96, 2.03, 2.041, 2.043, 2.06, 2.12, 2.15 (each 3H), 3.44 (2H, t, 7.0Hz), 3.62, 3.71, 3.91 (10H, 1H, 1H, respectivel y, m), ~3.6 (1H), 3.79 (1H, t, 9.5Hz), 3.87 (1H, ddd, 7.3Hz, 6.3Hz, 1.0Hz), 4.08 (1H, dd, 11.2Hz, 7.3Hz), 4.09 (1H, dd, 12.00Hz, 5.6Hz), 4.13 (1H, dd, 11.2Hz, 6.3Hz), 4.48 (2H, d, 8.0Hz and dd, 12.0Hz, 2.0Hz), 4.56 (1H, d, 8.0Hz), 4.89 (1H, dd, 9.5Hz, 8.0Hz), 4.95 (1H, dd, 10.4Hz, 3.4Hz), 5.11 (1H, dd, 10.4Hz, 8.0Hz), 5.19 (1H, t, 9.5Hz), 5.34 (1H, dd, 3.4Hz, 1.0Hz)。

【0883】 2) 化合物714 の合成

化合物713 (0.6 g, 0.587mmol)、28%ナトリウムメチラート0.2ml 及びメタノール18mlの混合物を室温で4時間攪拌し、中和後溶媒を留去し、残固体を塩化メチレン-メタノールで再結晶して化合物714 (0.37 g, 87%) を得た。

【0884】 m.p. : 159-160 °C。

【0885】 元素分析値は、C₄₈H₈₀O₁₄としての計算値 : C, 59.48 ; H, 9.71に対し実測値 : C, 58.81 ; H, 9.51。

【0886】 [α]_D -4.1° (c 1.0, CHCl₃, -CH₂OH, 1:1)。

【0887】 ¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃-CD₃OD, 9:1) : δ = 0.87 (3H, t, 7.0Hz), 1.28 (30H, s), 1.57 (2H, m), 3.1 ~4.0 (26H, m), 4.33 (1H, d, 7.5Hz), 4.39 (1H, d, 8.0Hz)。

【0888】 (k) 化合物718 の合成 (図7d)

1) 化合物715 の合成

β -D-ラクトースオクターセテート(化合物701) 6.99 g 及び 2-[2-(2-アジドエトキシ)エトキシ]エタノール 2.35 g を塩化メチレン 40ml に溶かし、氷冷下攪拌した。ここに三フッ化硼素ジエチルエーテル錯体 5.1ml を塩化メチレン 15ml に溶かして 15 分間で滴下した。室温で 15 時間攪拌した後、氷水にあけ、有機層を分離した。3 回水洗した後(水層は中性となった)、飽和食塩水で洗い、硫酸マグネシウム上乾燥させ、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し(溶出溶媒: n-ヘキサン-酢酸エチル 1:2)、目的物を無色油状物として 2.87 g 得た。

【0889】 $^1\text{H-NMR}$ (δ , CDCl_3) : 1.97(s, 3H), 2.04(s, 9H), 2.06(s, 3H), 2.12(s, 3H), 2.15(s, 3H), 3.40(t, 2H, $J=5.0\text{Hz}$), 3.58-3.75(m, 10H), 3.79(t, 1H, $J=9.4\text{Hz}$), 3.85-3.88(m, 1H), 3.89-3.93(m, 1H), 4.06-4.15(m, 2H), 4.47-4.50(m, 2H), 4.57(d, 1H, $J=8.0\text{Hz}$), 4.90(dd, 1H, $J=8.0\text{Hz}$, 9.5Hz), 4.95(dd, 1H, $J=3.5\text{Hz}$, 10.3Hz), 5.11(dd, 1H, $J=8.0\text{Hz}$, 10.3Hz), 5.20(t, 1H, $J=9.4\text{Hz}$), 5.35(bd, 1H, $J=3.5\text{Hz}$)。

【0890】 $[\alpha]_D^{25} = -9.8^\circ$ ($c=1.03$, CHCl_3)。

【0891】 2) 化合物716 の合成

化合物715、2.69 g に酢酸エチル 150ml を加えて溶かした。ここに p-トルエンスルホン酸 1 水和物 0.65 g 及びリンドラー触媒 1.32 g を加え、50 p.s.i で 4.5 時間接触還元した。さらにリンドラー触媒 1.31 g を加え、50 p.s.i で 2.5 時間接触還元した。触媒を濾去し、目的物を淡褐色油状物として 3.11 g 得た。これ以上の精製はせずに、以下の反応を用いた。

【0892】 4) 化合物717 の合成

化合物716、1.51 g に塩化メチレン 20ml 及びトリエチルアミン 220 μ l を加えて溶かし、ここに上記反応で得た化合物1103全量を塩化メチレン 5ml に溶かして加え、さらに 19.5 時間攪拌した。塩化メチレンで希釈し、10%クエン酸、水及び飽和食塩水で洗い、硫酸マグネシウム上乾燥させ、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し(溶出溶媒: n-ヘキサン-酢酸エチル 1:2)、目的物を無色油状物として 1.62 g 得た。

【0893】 $^1\text{H-NMR}$ (δ , CDCl_3) : 0.88(t, 6H, $J=7.0\text{Hz}$), 1.19-1.43(m, 58H), 1.54-1.61(m, 2H), 1.97(s, 3H), 1.97-2.11(m, 1H), 2.04(s, 3H), 2.05(s, 6H), 2.06(s, 3H), 2.12(s, 3H), 2.15(s, 3H), 3.44-3.73(m, 12H), 3.79(t, 1H, $J=9.4\text{Hz}$), 3.86-3.89(m, 1H), 3.91-3.95(m, 1H), 4.06-4.15(m, 3H), 4.48-4.51(m, 2H), 4.55(d, 1H, $J=8.0\text{Hz}$), 4.90(dd, 1H, $J=8.0\text{Hz}$, 9.4Hz), 4.96(d, 1H, $J=3.4\text{Hz}$, 10.5Hz), 5.11(dd, 1H, $J=8.1\text{Hz}$, 10.5Hz), 5.20(t, 1H, $J=9.4\text{Hz}$), 5.34(dd, 1H, $J=0.9\text{Hz}$, 3.4Hz), 5.95(t, 1H, $J=5.5\text{Hz}$)。

【0894】 $[\alpha]_D^{25} = -6.6^\circ$ ($c=1.05$, CHCl_3)。

【0895】 5) 化合物718 の合成

化合物717、0.79 g にメタノール 5ml 及びベンゼン 10ml を加えて溶かし、氷冷下攪拌した。ここに 28% ナトリウムメトキシドメタノール溶液を 5 滴加えて $p\text{H}=12$ とし、室温で 3 時間攪拌した。ここに「ダウエックス 50X-8」イオン交換樹脂(H型)を加えて中和し、樹脂を濾去した。溶媒を減圧下留去し、残渣を「セファデックス LH-20」で精製し(溶出溶媒: クロロホルム-メタノール 2:1)、目的化合物を 0.60 g 得た。

【0896】 $^1\text{H-NMR}$ (δ , pyridine-d₅-D₂O) : 0.88(t, 6H, $J=6.8\text{Hz}$), 1.20-1.61(m, 58H), 1.90-2.00(m, 2H), 2.50-2.58(m, 1H), 3.59-3.82(m, 11H), 3.84-3.91(m, 2H), 3.99(bt, 1H), 4.10-4.14(m, 2H), 4.18-4.26(m, 3H), 4.34(dd, 1H, $J=5.0\text{Hz}$, 11.0Hz), 4.40-4.50(m, 5H), 4.77(d, 1H, $J=7.5\text{Hz}$), 5.06(d, 1H, $J=8.0\text{Hz}$), 8.82(bt, 1H)。

【0897】 $[\alpha]_D^{25} = -3.0^\circ$ ($c=1.01$, CHCl_3 -MeO H 2:1)。

【0898】 FAB-MS: [M+H]⁺; m/z=964。

【0899】 実施例8 (アセチルガラクトサミン系誘導体の合成)

本実施例における反応式を図 8 a 乃至図 8 k に示す。

【0900】 また、旋光度は特に指示のない限り全て 25°C での測定値である。

【0901】 (a) 化合物816 の合成

室温で α -アセチル体化合物813(10.0 g) の 1, 2-ジクロロエタン(100ml) 溶液にトリフルオロメタンスルホン酸トリメチルシリル(5.5ml) を加え、50~55°C にて 5.5 時間加熱攪拌して反応させた。反応液に氷冷下トリエチルアミン(7.9ml) を加え、溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム-メタノール-トリエチルアミン 99:0.5:0.5) にて精製した。

【0902】 得られたオキサゾリン誘導体(8.12 g) 及び「モレキュラーシーブス 4 A」(10 g) の 1, 2-ジクロロエタン(100ml) 溶液に、室温下、トリフルオロメタンスルホン酸トリメチルシリル(5.2ml) を加え、ついで 2-[2-(2-クロロエトキシ)エトキシ]エタノール(7.2ml) を加え、16 時間攪拌して反応させた。

【0903】 反応液にトリエチルアミン(7.9ml) を加えた後、水にあけ、塩化メチレンにて抽出し、抽出液を水、食塩水で順次洗浄後、乾燥した。溶媒を留去後、残渣(17.04 g) をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(トルエン-酢酸エチル 3:7 → クロロホルム-メタノール 97:3) にて精製しグリコシド体 化合物816 を 8.53 g (収率 67%)を得た。

【0904】 R_f 0.35 (クロロホルム-メタノール 95:5)。

【0905】 $[\alpha]_D^{25} = -29.6^\circ$ ($c=1.13$, クロロホルム)。

【0906】 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm) in 500MHz : 1.

9.9(s, 6H), 2.05(s, 3H), 2.16(s, 3H), 4.10(dd, 1H), 4.80(d, 1H), 5.02(dd, 1H), 5.3(brd, 1H), 6.21(d, 1H)。
【0907】IR(neat) : 3300, 1740, 1670, 1560cm⁻¹。

【0908】(b) 化合物817の合成

グリコシド体化合物816(8.53g)のジメチルホルムアミド(50ml)溶液にアジ化ナトリウム(5.6g)を加え、60℃にて15時間加熱攪拌して反応させた。

【0909】反応液を水にあけ、酢酸エチルで抽出し、抽出液を水、飽和食塩水で洗浄後、乾燥した。溶媒を留去してアジト体化合物817を8.22g(収率96%)得た。

【0910】R_f 0.35(クロロホルム-メタノール 9:5:5)。

【0911】[α]_D -33.4°(c 1.73, クロロホルム)。

【0912】¹H-NMR(CD₃OD) δ(ppm) in 500MHz : 1.94(s, 3H), 1.95(s, 3H), 2.03(s, 3H), 2.14(s, 3H), 4.65(d, 1H), 5.06(dd, 1H), 5.33(brd, 1H)。

【0913】IR(KBr) : 3300, 1740, 1670, 1550cm⁻¹。

【0914】(c) 化合物819の合成

i) アジド体化合物817(8.22g)のエタノール(80ml)溶液にトルエンスルホン酸(3.25g, 17.1mmol)およびリンドラー触媒(4g)を加え、水素加圧下(50psi)1時間振とう攪拌した。リンドラー触媒(3g)を追加し、更に1時間振とう攪拌した後、触媒をセライトにて濾去し、溶媒を留去してアミノ体化合物818を10.5g得た。

【0915】ii) 上で得たアミノ体化合物818の一部(3.05g)のアセトニトリル(20ml)溶液にトリエチルアミン(1.5ml)を加え、これを化合物805 Boc-G1u(OBz1)OSu(2.15g)のアセトニトリル(60ml)溶液に滴下し、室温にて14時間攪拌して反応させた。

【0916】反応液から溶媒を留去し、残渣を塩化メチレンに溶解し水、食塩水にて洗浄後、乾燥した。溶媒を留去後、残渣(3.76g)をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム:メタノール 99:1-98:2)にて精製してベンジル体化合物819を3.29g(収率88%)を得た。

【0917】R_f 0.40(クロロホルム-メタノール 9:5:5)。

【0918】[α]_D -12.3°(c 1.0, CHCl₃)。

【0919】¹H-NMR(CDCl₃) δ(ppm) in 500MHz : 1.43(s, 9H), 1.93(s, 3H), 1.94(s, 3H), 2.02(s, 3H), 2.13(s, 3H), 4.65(d, 1H), 5.08(dd, 1H), 5.13(s, 2H), 5.33(brd, 1H), 7.2-7.4(m, 5H)。

【0920】IR(CHCl₃) : 3400, 1740, 1670, 1520cm⁻¹。

【0921】(d) 化合物820の合成

化合物807のBoc-G1u(1.33g)及びN-ヒドロキシスクシンイミド(1.37g)の塩化メチレン(80ml)

溶液に、室温にてN, N'-ジシクロヘキシカルボジイミド(2.45g)の塩化メチレン(40ml)溶液を加え1時間攪拌して反応させた。先に得たアミノ体化合物818(7.37g)の塩化メチレン(20ml)溶液にトリエチルアミン(3.5ml)を加え、これを上記の反応混合物に滴下した。室温で14時間攪拌して反応させた。

【0922】反応液を水にあけて塩化メチレンにて抽出し、抽出液を水、飽和食塩水で洗浄後、乾燥した。溶媒を留去後、残渣(6.93g)をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム:メタノール 97:3-95:5)にて精製してジアミド体化合物820を4.43g(収率68%)得た。

【0923】R_f 0.59(クロロホルム-メタノール 9:1)。

【0924】[α]_D -16.3°(c 1.0, メタノール)。

【0925】¹H-NMR(CDCl₃) δ(ppm) in 500MHz : 1.44(s, 9H), 1.93(s, 6H), 1.95(s, 6H), 2.03(s, 6H), 2.14(s, 6H), 4.64(d, 1H), 4.65(d, 1H), 5.07(dd, 1H), 5.08(dd, 1H), 5.33(brd, 2H)。

【0926】IR(KBr) : 3400, 1750, 1650, 1245cm⁻¹。

【0927】(e) 化合物821の合成

i) ベンジル体化合物819(1.27g)のエタノール(60ml)溶液に10%パラジウムカーボン(200mg)を加え、室温にて水素加圧下(50psi)1.5時間振とう攪拌した。触媒を濾去し、濾液を濃縮し得られた残渣(1.22g)およびN-ヒドロキシスクシンイミド(219mg)の塩化メチレン(85ml)溶液にN, N'-ジシクロヘキシカルボジイミド(394mg)を加え、1時間攪拌した。

【0928】ii) ジアミド体化合物820(1.7g)にトリフロロ酢酸(15ml)を加え、室温にて1時間攪拌した。トリフロロ酢酸を留去し、得られた残渣の塩化メチレン(40ml)溶液に、液性が弱塩基性になるまでトリエチルアミンを加えた。

【0929】この溶液を、上記i)の反応混合物に滴下した。室温で終夜攪拌して反応させた。

【0930】反応液を水にあけて、塩化メチレンにて抽出し、抽出液を水、食塩水で洗浄後、乾燥した。溶媒を留去後、残渣にアセトニトリルを加え、不溶物を濾去し、濾液を濃縮し、残渣(3.4g)をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム:メタノール 93:7-9:2:8)にて精製してトリアミド体化合物821を1.44g(収率68%)得た。

【0931】R_f 0.41(クロロホルム-メタノール 9:1)。

【0932】[α]_D -16.6°(c 1.22, メタノール)。

【0933】¹H-NMR(CDCl₃) δ(ppm) in 500MHz : 1.44(s, 9H), 1.94(s, 9H), 1.95(s, 9H), 2.03(s, 9H), 2.15(s, 9H), 4.64(d, 1H), 4.65(d, 2H), 5.08(m, 3H), 5.34(brd, 3H)。

【0934】 IR(KBr) : 3400, 1750, 1660, 1550cm⁻¹。

【0935】 (f) 化合物822 の合成

トリアミド体化合物821 (30mg) のメタノール (1ml) 溶液にナトリウムメトキシド (6μl、28%メタノール溶液) を加え、室温にて3時間攪拌して反応させた。

【0936】 反応液に「Amberlyst 15E」を加え、液性をほぼ中性とし、加えた樹脂を濾去後、濾液を濃縮し、Boc体化合物822 を14mg (收率59%) 得た。

【0937】 R, 0.37 (酢酸エチル-ピリジン-酢酸-水 5:5:1:3)。

【0938】 [α]_D -7.3° (c 0.78, メタノール)。

【0939】 ¹H-NMR(CD₃OD+CDCl₃) δ (ppm) in 500MHz : 1.44(s, 9H), 1.99(s, 9H), 4.4-4.45(m, 3H)。

【0940】 IR(KBr) : 3450, 1650, 1560, 1120, 1070cm⁻¹。

【0941】 (g) 化合物823 の合成

トリアミド体化合物821(176mg)にトリフルオロ酢酸 (4ml) を加え、室温にて1時間攪拌した。シリフルオロ酢酸を留去し、残渣の塩化メチレン (6ml) 溶液にトリエチルアミンを加えて、液性を弱塩基性としてた。この溶液にN-パルミトイロキシクシンイミド (43mg) のトルエン (4ml) 溶液を加え、室温にて18時間攪拌して反応させた。

【0942】 反応液を食塩水にあけて、塩化メチレンにて抽出し、抽出液を水、食塩水で洗浄後、乾燥した。溶媒を留去後、残渣(185mg) をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム:メタノール 95:5-93:7) にて精製し、パルミトイロ体化合物823 を132mg (收率70%) 得た。

【0943】 R, 0.38 (クロロホルム-メタノール 9:1)。

【0944】 [α]_D -18.3° (c 0.9, メタノール)。

【0945】 ¹H-NMR(CD₃OD) δ (ppm) in 500MHz : 0.90(t, 3H), 1.93(s, 3H), 1.94(s, 6H), 1.95(s, 9H), 2.03(s, 9H), 2.14(s, 9H), 4.64(d, 1H), 4.65(d, 2H), 5.06(d, 2H), 5.07(dd, 1H), 5.34(brd, 3H)。

【0946】 IR(KBr) : 3480, 1750, 1650, 1245cm⁻¹。

【0947】 (h) 化合物824 の合成
パルミトイロ体化合物823 (19mg) のメタノール (1ml) 溶液にナトリウムメトキシド (3μl、28%メタノール溶液) を加え、氷冷下2時間攪拌した。

【0948】 析出した粉末を濾取して、GalNAc誘導体化合物824 を10mg (收率65%) 得た。

【0949】 R, 0.14 (クロロホルム-メタノール-水 10:6:1)。

【0950】 [α]_D -3.7° (c 0.54, クロロホルム-メタノール-水 10:10:3)。

【0951】 ¹H-NMR(CD₃OD+CDCl₃) δ (ppm) in 500MHz : 0.89(t, 3H), 2.01(s, 9H), 4.456(d, 1H), 4.463(d, 1H), 4.47(d, 1H)。

0MHz : 0.89(t, 3H), 2.01(s, 9H), 4.456(d, 1H), 4.463(d, 1H), 4.47(d, 1H)。

【0952】 IR(KBr) : 3440, 3300, 1640, 1550cm⁻¹。

【0953】 (i) 化合物826 の合成

i) カルボン酸化合物825 (55mg) およびN-ヒドロキシクシンイミド (14mg) のアセトニトリル (4ml) 溶液にN, N'-ジシクロヘキシルカルボジイミド (25mg) を加え室温にて1.5時間攪拌した。

【0954】 ii) トリアミド体化合物821(176mg)にトリフルオロ酢酸 (4ml) を加え、室温にて1時間攪拌した。トリフルオロ酢酸を留去し、残渣のアセトニトリル溶液にトリエチルアミンを加えて液性を弱塩基性とした。この溶液をi) の反応液に滴下し、室温にて18時間攪拌して反応させた。

【0955】 反応液を濃縮し、残渣を塩化メチレンに溶解し、水、食塩水で洗浄後、乾燥した。溶媒を留去後、残渣(195mg) をシリカゲルカラムクロマトグラフィー

(クロロホルム-メタノール 95:5-93:7) にて精製し、アミド体化合物826 を138mg (收率66%) 得た。

【0956】 R, 0.53 (クロロホルム-メタノール 9:1)。

【0957】 [α]_D -13.8° (c 0.91, メタノール)。

【0958】 ¹H-NMR(CD₃OD) δ (ppm) in 500MHz : 0.90(t, 3H), 1.94(s, 9H), 1.95(s, 9H), 2.03(s, 9H), 2.15(s, 9H), 4.55(s, 2H), 4.648(d, 1H), 4.653(d, 1H), 4.657(d, 1H), 5.07(m, 3H), 5.34(brd, 3H)。

【0959】 IR(KBr) : 3480, 1750, 1660cm⁻¹。

【0960】 (j) 化合物827 の合成

アミド体化合物826(136mg)のメタノール (3ml) 溶液にナトリウムメトキシド (12μl、28%メタノール溶液) を加え、氷冷下2時間攪拌して反応させた。

【0961】 反応後に「Amberlyst 15E」を加え、液性をほぼ中和とし、加えた樹脂を濾去後、濾液を濃縮し、GalNAc誘導体化合物827 を80mg (收率65%) 得た。

【0962】 R, 0.21 (クロロホルム-メタノール-水 10:6:1)。

【0963】 [α]_D -6.5° (c 1.3, メタノール)。

【0964】 ¹H-NMR(CD₃OD) δ (ppm) in 500MHz : 0.90(t, 3H), 1.99(s, 9H), 4.44-4.46(m, 3H)。

【0965】 IR(KBr) : 3440, 1650, 1555cm⁻¹。

【0966】 (k) 化合物829 の合成

i) カルボン酸化合物828 (47mg) 及びN-ヒドロキシクシンイミド (12mg) の塩化メチレン (4ml) 溶液にN, N'-ジシクロヘキシルカルボジイミド (21mg) を加え室温にて1時間攪拌した。

【0967】 ii) トリアミド体化合物821(100mg)にトリフルオロ酢酸 (3ml) を加え、室温にて1時間攪拌した。トリフルオロ酢酸を留去し、残渣の塩化メチレン溶

液にトリエチルアミンを加えて、液性を弱塩基性とした。この溶液を i) の反応液に滴下し、室温にて18時間攪拌し反応させた。

【0968】反応液を水にあけ、塩化メチレンで抽出し、抽出液を水、食塩水で洗浄後、乾燥した。溶媒を留去後、残渣(195mg)をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム-メタノール 95:5-93:7)にて精製してアミド体化合物829を89mg(収率71%)を得た。

【0969】R_f 0.52 (クロロホルム-メタノール 9:1)。

【0970】¹H-NMR(CD₃OD) δ (ppm) in 500MHz: 0.90(s, 6H), 1.934(s, 3H), 1.937(s, 6H), 1.95(s, 9H), 2.03(s, 9H), 2.15(s, 9H), 4.63-4.67(m, 3H), 5.05-5.12(m, 3H), 5.34(brd, 3H)。

【0971】IR(KBr) : 3450, 1750, 1660, 1550cm⁻¹。

【0972】(1) 化合物830の合成

アミド体化合物829(87mg)のメタノール(4ml)溶液にナトリウムメトキシド(8μl、28%メタノール溶液)を加え、室温下1.5時間攪拌して反応させた。

【0973】反応液を遠心分離に付し、得られた不溶物にメタノールを加えて再び遠心分離に付し、G a l N A c誘導体化合物830を49mg(収率67%)を得た。

【0974】R_f 0.37 (クロロホルム-メタノール-水 10:6:1)。

【0975】¹H-NMR(CD₃OD+CDCl₃) δ (ppm) in 500MHz: 0.89(s, 6H), 2.01(brs, 9H), 4.45-4.50(m, 3H)。

【0976】IR(KBr) : 3400, 3300, 1650, 1560cm⁻¹。

【0977】(m) 化合物832の合成

i) カルボン酸化合物831(64mg)及びN-ヒドロキシスクシンイミド(9mg)の塩化メチレン(4ml)溶液にN, N'-ジシクロヘキシカルボジイミド(16mg)を加え、室温にて1時間攪拌した。

【0978】ii) トリアミド体化合物821(120mg)にトリフルオロ酢酸(3ml)を加え、室温にて1時間攪拌した。トリフルオロ酢酸を留去し、残渣の塩化メチレン溶液にトリエチルアミンを加えて液性を弱塩基性とした。この溶液を i) の反応液に滴下し、室温にて18時間攪拌して反応させた。

【0979】反応液を水にあけ、塩化メチレンで抽出し、抽出液を水、食塩水で洗浄後、乾燥した。溶媒を留去後、残渣(200mg)をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム-メタノール 95:5-93:7)にて精製して粗生成物(96mg)を得た。これをさらにLH-20(メタノール)にて精製し、アミド体化合物832を71mg(収率48%)を得た。

【0980】R_f 0.42 (クロロホルム-メタノール 9:1)。

【0981】[α]_D -12.9° (c 0.86, メタノール)。

91

ル)。

【1000】 $^1\text{H-NMR}$ (CD₃OD) δ (ppm) in 500MHz : 0.90(t, 3H), 1.933(s, 3H), 1.937(s, 3H), 1.953(s, 6H), 2.03(s, 6H), 2.14(s, 6H), 4.645(d, 1H), 4.654(d, 1H), 5.08(dd, 1H), 5.09(dd, 1H), 5.34(d, 2H)。

【1001】 IR(KBr) : 3450, 1750, 1660, 1560cm⁻¹。

【1002】 (q) 化合物836 の合成

バルミトイール体化合物835 (38mg) のメタノール (3mL) 溶液にナトリウムメトキシド (6μl、28%メタノール溶液) を加え、室温にて4時間攪拌した。

【1003】 析出した粉末を濾取して、GalNAc誘導体化合物836 を27mg (收率90%) 得た。

【1004】 R_f 0.69 (クロロホルム-メタノール-水 10:6:1)。

【1005】 [α]_D -9.4° (c 0.5, クロロホルム-メタノール 1:1)。

【1006】 $^1\text{H-NMR}$ (CD₃OD+CDCl₃) δ (ppm) in 500MHz : 0.90(t, 3H), 1.995(s, 3H), 1.996(s, 3H), 4.44(d, 1H), 4.45(d, 1H)。

【1007】 IR(KBr) : 3440, 3300, 1640, 1560cm⁻¹。

【1008】 (r) 化合物837 の合成

室温下、 α -アセチル体化合物813 (2.0g) の1, 2-ジクロエタン (30mL) 溶液トリフルオロメタンスルホン酸トリメチルシリル (1.05mL) を加え、50~55°Cにて5.5時間加熱して反応させた。反応液に氷冷下トリエチルアミン (1.4mL) を加え、溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム-メタノール-トリエチルアミン 99:0.5:0.5) にて精製した。得られたオキサゾリン誘導体 (1.68g) 及び「モレキュラーシーブス4A」 (2g) の1, 2-ジクロエタン (40mL) 溶液に、室温下、トリフルオロメタンスルホン酸トリメチルシリル (1.05mL) を加え、ついで2-ブロモエタノール (0.73mL) を加えて、16時間攪拌して反応させた。

【1009】 反応液にトリエチルアミン (1.4mL) を加えた後、水にあけ、塩化メチレンにて抽出し、抽出液を水、食塩水で洗浄後、乾燥した。溶媒を留去後、残渣 (1.77g) にトルエン-酢酸エチルの混合液 (1:1) を加え、析出した粉末を濾取し、グリコシド体化合物837 を1.04g (收率45%) 得た。

【1010】 R_f 0.37 (クロロホルム-メタノール 9:6:4)。

【1011】 [α]_D -13.1° (c 1.10, クロロホルム)。

【1012】 $^1\text{H-NMR}$ (CD₃OD) δ (ppm) in 500MHz : 1.938(s, 3H), 1.951(s, 3H), 2.027(s, 3H), 2.144(s, 3H), 4.64(d, 1H), 5.08(dd, 1H), 5.34(brd, 1H)。

【1013】 IR(KBr) : 3450, 1755, 1745, 1650cm⁻¹。

【1014】 (s) 化合物838 の合成

グリコシド体化合物837 (910mg) のジメチルホルムアミド 50

92

(5mL) 溶液にアジダナトリウム (650mg) を加え、室温にて14時間、さらに50°Cにて2時間加熱攪拌して反応させた。

【1015】 反応液を水にあけ、酢酸エチルで抽出し、抽出液を水、飽和食塩水で洗浄後、乾燥した。溶媒を留去してアジド体化合物838 を783mg (收率94%) 得た。

【1016】 R_f 0.37 (クロロホルム-メタノール 9:6:4)。

【1017】 [α]_D -34.9° (c 1.06, クロロホルム)。

【1018】 $^1\text{H-NMR}$ (CD₃OD) δ (ppm) in 500MHz : 1.992(s, 3H), 1.948(s, 3H), 2.025(s, 3H), 2.144(s, 3H), 4.65(d, 1H), 5.07(dd, 1H), 5.34(brd, 1H)。

【1019】 IR(KBr) : 3400, 2110, 1750, 1740, 1650cm⁻¹。

【1020】 (t) 化合物841 の合成

i) アジド体化合物838 (202mg) のエタノール (10mL) 溶液にトルエンスルホン酸 (100mg) 及びリンドラー触媒 (100mg) を加え、水素加圧下 (50psi) 1時間振とう攪拌した。リンドラー触媒 (100mg) を追加した後、更に1時間振とう攪拌した。触媒をセライトにて濾去し、溶媒を留去した。得られたアミノ体化合物839 のアセトニトリル (2mL) 溶液にトリエチルアミン (0.14mL) を加えた。

【1021】 ii) 化合物840 Boc-Glu(OH) 及びN-ヒドロキシサクシンimid (61mg) のアセトニトリル (5mL) 溶液にN, N'-ジシクロヘキシカルボジimid (108mg) を加え室温にて2時間攪拌した。析出した不溶物を濾去し、濾液にi) で得たアミノ体化合物839 のアセトニトリル溶液を加え、室温にて29時間攪拌して反応させた。

【1022】 反応液を濃縮し、塩化メチレンに溶解し、水、食塩水で洗浄後、乾燥した。溶媒を留去後、残渣 (24mg) をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム-メタノール 95:5-93:7) にて精製してトリアミド体化合物841 を133mg (收率59%) 得た。

【1023】 R_f 0.50 (クロロホルム-メタノール 9:1)。

【1024】 [α]_D -19.3° (c 1.1, メタノール)。

【1025】 $^1\text{H-NMR}$ (CD₃OD) δ (ppm) in 500MHz : 1.45(s, 9H), 1.94(s, 3H), 1.95(s, 15H), 2.03(s, 9H), 2.14(s, 9H), 4.5-4.6(m, 3H), 5.0-5.1(m, 3H), 5.3(m, 3H)。

【1026】 IR(KBr) : 3320, 1750, 1660cm⁻¹。

【1027】 (v) 化合物842 の合成

トリアミド体化合物841 (36mg) のメタノール (2mL) 溶液にナトリウムメトキシド (5μl、28%メタノール溶液) を加え、氷冷下2時間、室温にてさらに4時間攪拌して反応させた。

【1028】 反応液に「Amberlyst 15E」を

加え、液性をほぼ中性とし、加えた樹脂を濾去後、濾液を濃縮してBoc体化合物842を得た。

【1029】 R, 0.46 (酢酸エチル-ピリジン-酢酸-水 5:5:1:3)。

【1030】 $[\alpha]_D^{25} = -4.1^\circ$ (c 1.41, メタノール-水 1:1)。

【1031】 $^1\text{H-NMR}$ (D_2O) δ (ppm) in 500MHz : 1.44 (s, 9H), 2.04 (s, 3H), 2.05 (s, 6H), 4.46 (d, 1H), 4.47 (d, 2H)。

【1032】 IR (KBr) : 3430, 1650, 1560, 1540cm⁻¹。

【1033】 (v) 化合物843の合成

i) カルボン酸体化合物825 (33mg) 及びN-ヒドロキシスクシンイミド (9mg) のアセトニトリル (3ml) 溶液にN, N'-ジシクロヘキシルカルジイミド (16mg) を加え室温にて3時間攪拌した。

【1034】 ii) トリアミド体化合物841 (90mg) にトリフルオロ酢酸 (2ml) を加え、室温にて1時間攪拌した。トリフルオロ酢酸を留去し、残渣のアセトニトリル溶液にトリエチルアミンを加えて、液性を弱塩基性とした。この溶液を i) の反応液に滴下し、室温にて18時間攪拌して反応させた。

【1035】 反応液を濃縮し、残渣を塩化メチレンに溶解し、水、食塩水で洗浄後、乾燥した。溶媒を留去後、残渣 (111mg) をシリカゲルクロマトグラフィー (クロロホルム-メタノール 95:5-92:8) にて精製してアミド体化合物843を93mg (収率84%) 得た。

【1036】 R, 0.45 (クロロホルム-メタノール 9:1)。

【1037】 $[\alpha]_D^{25} = -15.3^\circ$ (c 1.05, メタノール)。

【1038】 $^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ (ppm) in 500MHz : 0.90 (t, 3H), 1.936 (s, 3H), 1.945 (s, 3H), 1.950 (s, 3H), 1.953 (s, 6H), 1.958 (s, 3H), 2.028 (s, 9H), 2.144 (s, 9H), 4.6 (m, 3H), 5.02-5.08 (m, 3H), 5.33 (brd, 3H)。

【1039】 IR (KBr) : 3300, 1750, 1660, 1550cm⁻¹。

【1040】 (w) 化合物844の合成

アミド体化合物843 (91mg) のメタノール (3ml) 溶液にナトリウムメトキシド (10μl, 28%メタノール溶液) を加え、氷冷下4時間攪拌して反応させた。

【1041】 反応液に「Amberlyst 15E」を加え、液性をほぼ中性とし、加えた樹脂を濾去後、濾液を濃縮し、粗精製物 (72mg) を得た。メタノールを加え、不溶物を濾取してGaNAC誘導体化合物844を52mg (収率72%) 得た。

【1042】 R, 0.16 (クロロホルム-メタノール-水 10:6:1)。

【1043】 $^1\text{H-NMR}$ ($\text{CD}_3\text{OD} + \text{CDCl}_3 + \text{D}_2\text{O}$) δ (ppm) in 500MHz : 0.89 (s, 3H), 2.015 (s, 3H), 2.022 (s, 3H)

, 2.029 (s, 3H)。

【1044】 IR (KBr) : 3430, 3300, 1640, 1560cm⁻¹。

【1045】 (x) 化合物846の合成

水素化ナトリウム (580mg, 60% dispersion in mineral oil) をヘキサンにて洗浄後テトラヒドロフラン (50ml) に懸濁し、室温にて化合物845の2-[2-(2-オクタデシルオキシエトキシ)エトキシ]エタノール (4.86g) のテトラヒドロフラン (15ml) 溶液を滴下した。反応混合物を60°Cにて1時間加熱攪拌した後、氷冷下プロモ酢酸エチル (1.9ml) のテトラヒドロフラン (3ml) 溶液を加えて、室温に放置し、18時間攪拌して反応させた。

【1046】 反応液を水にあけ、酢酸エチルにて抽出し、抽出液を水、飽和食塩水で洗浄後、乾燥した。溶媒を留去後、残渣 (6.15g) をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン-酢酸エチル 4:1) にて精製してエステル体化合物846を4.66g (収率85%) 得た。

【1047】 R, 0.49 (ヘキサン-酢酸エチル 1:1)。

【1048】 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm) in 500MHz : 0.88 (t, 3H), 1.29 (t, 3H), 3.44 (t, 2H), 4.15 (s, 2H), 4.21 (q, 2H)。

【1049】 IR (CHCl_3) : 1750cm⁻¹。

【1050】 (y) 化合物825の合成

エステル体化合物846 (4.6g) をメタノール (10ml) およびテトラヒドロフラン (5ml) の混合溶媒に溶解し、苛性カリ (1.09g) の水溶液 (15ml) を滴下後、室温にて2.5時間攪拌して反応させた。

【1051】 反応液を食塩水にあけ、塩化メチレンにて抽出した後、水層をクエン酸酸性とし、塩化メチレンにて抽出した。抽出液を水、飽和食塩水で洗浄後、乾燥した。溶媒を留去してカルボン酸化合物825を3.63g (収率89%) 得た。

【1052】 R, 0.54 (ブタノール-酢酸-水 4:1:1)。

【1053】 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm) in 500MHz : 0.88 (t, 3H), 3.47 (t, 2H), 3.6-3.8 (m, 12H), 4.15 (s, 2H)。

【1054】 IR (KBr) : 3500, 1730, 1700cm⁻¹。

【1055】 (z) 化合物847の合成

化合物815の2-[2-(2-クロロエトキシ)エトキシ]エタノール (8.4mg, 50mmol) のジメチルホルムアミド (20ml) 溶液にアジ化ナトリウム (24.3g, 0.37mol) を加え、50°Cにて3日間攪拌して反応させた。

【1056】 「HP-20」 (150ml, 水) にて精製し、2-[2-(2-アジドエトキシ)エトキシ]エタノール (化合物847) を3.28g (収率37%) 得た。

【1057】 R, 0.58 (酢酸エチル)。

【1058】 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm) in 500MHz : 3.41 (t, 2H), 3.62-3.63 (m, 2H), 3.68-3.70 (m, 6H), 3.73-3.76 (m, 2H)。

【1059】 IR (neat) : 3450, 2100cm⁻¹。

【1060】(a') 化合物848 の合成

i) あらかじめヘキサンにて洗浄した水素化ナトリウム(900mg, 60% dispersion in mineral oil)をジメチルホルムアミド(10ml)に懸濁し、氷冷下アジド体化合物847(3.28g)のジメチルホルムアミド(10ml)溶液を滴下後、室温に戻して1時間攪拌した。

【1061】ii) Bu₄NOH(30ml, in 1M メタノール)にクロロ酢酸(2.82g)を加えた後、溶媒を留去し、さらにトルエンを加え、溶媒を留去した。残渣をジメチルホルムアミド(17ml)に溶解し、i)の反応混合物に滴下し、終夜攪拌して反応させた。反応混合物に臭化ベンジル(5.3ml)を加え更に5日間攪拌して反応させた。

【1062】反応液を食塩水にあけ、酢酸エチルにて抽出し、抽出液を水、飽和食塩水で洗浄後、乾燥した。溶媒を留去後、残渣(8.5g)をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン-酢酸エチル 9:1-酢酸エチル)にて精製してベンジル体化合物848を1.60g(收率39%)を得た。

【1063】R, 0.46 (ヘキサン-酢酸エチル 1:1)。

【1064】¹H-NMR(CDCl₃) δ (ppm) in 500MHz : 3.37(t, 2H), 3.66(m, 6H), 3.71-3.74(m, 2H), 4.21(s, 2H), 5.20(s, 2H)。

【1065】IR(KBr) : 1755, 2100cm⁻¹.

【1066】(b') 化合物850 の合成

i) ベンジル体化合物848(150mg)のエタノール(8ml)溶液にトルエンスルホン酸(106mg)及びリンドラー触媒(75mg)を加え、水素加圧下(50psi)1時間、振とう攪拌した。触媒をセライトにて濾去し、溶媒を留去し、得られたアミノ体化合物849の塩化メチレン(4ml)溶液にトリエチルアミン(0.13ml)を加えた。

【1067】ii) ジセチル酢酸(234mg)およびN-ヒドロキシスクシンイミド(58mg)の塩化メチレン(10ml)溶液に、室温にてN, N'-ジシクロヘキシルカルボジイミド(104mg)を加え、1時間攪拌した。これにi)で得られたアミノ体化合物849の塩化メチレン溶液を滴下し、室温で14時間攪拌して反応させた。

【1068】反応液を水にあけ、塩化メチレンにて抽出し、抽出液を水、食塩水で洗浄後、乾燥した。溶媒を留去後、残渣にアセトニトリルを加え、可溶部(137mg)をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム-トルエン 9:1)にて精製してアミド体化合物850を125mg(收率34%)を得た。

【1069】R, 0.35 (ヘキサン-酢酸エチル 6:4)。

【1070】¹H-NMR(CDCl₃) δ (ppm) in 500MHz : 0.88(t, 6H), 1.99(sestet, 1H), 3.4-3.8(m, 12H), 4.20(s, 2H), 5.19(s, 2H), 6.00(t, 1H), 7.2(m, 5H)。

【1071】IR(KBr) : 3450, 3300, 1750, 1645, 1630, 1573, 1550cm⁻¹.

【1072】(c') 化合物831 の合成

i) アミド体化合物850(50mg)のトルエン(10ml)及び酢酸エチル(10ml)の混合溶媒溶液に10%バラジウムカーボン(10mg)を加え、室温にて水素加圧下(50psi)1.5時間振とう攪拌して反応させた。

【1073】反応液から溶媒を留去し、カルボン酸化合物831を44mg(quant)得た。

【1074】R, 0.80 (クロロホルム-メタノール 4:1)。

【1075】¹H-NMR(CDCl₃) δ (ppm) in 500MHz : 0.

88(t, 6H), 3.4-3.8(m, 12H), 4.17(s, 2H), 6.25(t, 1H)。

【1076】IR(クロロホルム) : 3690, 3620, 3030, 1740, 1660cm⁻¹.

【1077】(d') 化合物851 の合成(図8 j)

アミノ体のバラトルエンスルホン酸塩818(167mg)の塩化メチレン(10ml)溶液にN-パルミトイロオキシスクシンイミド(115mg)のトルエン(5ml)溶液にトリエチルアミン(90μl)を加えたもの加え、終夜攪拌した。反応液を水及び半飽和食塩水にて洗浄し、硫酸マグネシウムにて乾燥した。溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、パルミトイロ体(181mg)を得た。

【1078】[α]_D²⁰-20.6°(c 1.2, クロロホルム)。

【1079】IR(KBr) : 3700, 3600, 2980, 2435, 1520, 1480, 1420cm⁻¹.

【1080】¹H-NMR(CD₃OD) : 0.90(3H, t, J=7Hz), 1.93(3H, s), 1.95(3H, s), 2.02(3H, s), 2.14(3H, s), 4.46(1H, d, J=4.6Hz), 5.06(1H, dd, J=3.5, 11.5Hz), 5.33(1H, brs)。

【1081】R, =0.4(クロロホルム:メタノール=93:7)。

【1082】上記で得たパルミトイロ体(141mg)のメタノール(15ml)溶液にナトリウムメトキシド(28%メタノール溶液40μl)を加え、室温にて5.5時間攪拌した。陽イオン交換樹脂「アンバーリスト15E」(ローム・アンド・ハース社製)を液性が中性になるまで加えた後樹脂を濾去して、濾液を濃縮し、目的化合物851(104mg, 90%)を得た。

【1083】[α]_D²⁰+43.9°(c 1.0, メタノール)。

【1084】IR(KBr) : 3340, 3330, 1640, 1560, 1470cm⁻¹.

【1085】¹H-NMR(CD₃OD) : 0.90(3H, t, J=7Hz), 1.98(3H, s), 2.19(2Ht, J=7Hz), 3.83(1H, d, J=3Hz), 3.90(1H, t, J=8.5Hz), 4.44(1H, d, J=8.5Hz)。

【1086】R, =0.26(クロロホルム:メタノール=9:1)。

【1087】(e') 化合物852 の合成(図8 j)

カルボン酸828(180mg)およびN-ヒドロキシスクシンイ

ミド(41mg)の塩化メチレン溶液(10ml)にN, N' -ジシクロヘキシリカルボジイミド(74mg)を加え、室温にて1時間攪拌した。この溶液にアミノ体のパラトルエンスルホン酸塩818(190mg)およびトリエチルアミン(90 μl)の塩化メチレン(5ml)溶液を加え、室温にて終夜攪拌した。不溶物を濾去した後、濾液を水及び半飽和食塩水にて洗浄し、硫酸マグネシウムにて乾燥した。溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(シリカゲル 40 g、クロロホルム：メタノール=98: 2)にて精製してアミド体(310mg, 77%)を得た。

【1088】IR(KBr) : 3700, 3600, 1745, 1710, 1510, 1480, 1420cm⁻¹。

【1089】¹H-NMR(CD₃OD) : 0.90(3H, t, J=7Hz), 1.93(3H, s), 1.95(3H, s), 2.03(3H, s), 2.14(3H, s), 4.65(1H, d, J=8.5Hz), 5.07(1H, dd, J=3.5, 11.5Hz), 5.33(1H, d, J=3.5Hz)。

【1090】R_f=0.6 (クロロホルム：メタノール=93: 7)。

【1091】上記で得たアミド体(270mg)のメタノール(20ml)溶液にナトリウムメトキシド(28%メタノール溶液55μl)を加え、室温にて5.5時間攪拌した。「アンバーリスト15E」を液性が中性になるまで加えた後樹脂を濾去して、濾液を濃縮し、目的化合物852(215mg)を得た。

【1092】[α]_D²⁵+43.9° (c 1.0, メタノール)

【1093】IR(KBr) : 3340, 3330, 1655, 1555, 1470cm⁻¹。

【1094】¹H-NMR(CD₃OD) : 0.90(3H, t, J=7Hz), 2.00(3H, s), 3.84(1H, d, J=3Hz), 4.45(1H, d, J=8.3Hz)。

【1095】R_f=0.37 (クロロホルム：メタノール=9:1)。

【1096】(f') 化合物853の合成(図8j)
アミノ体のパラトルエンスルホン酸塩818(60mg)のジオキサン(4ml)溶液にジ-tert-ブチルジカーボネート(50mg)およびトリエチルアミン(8滴)を加え、室温にて終夜攪拌した。反応液を水及び半飽和食塩水にて洗浄し、硫酸マグネシウムにて乾燥した。溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(シリカゲル 10g、クロロホルム：メタノール=97: 3)にて精製しBoc体(43mg)を得た。

【1097】[α]_D²⁵-20.3° (c 2.86, クロロホルム)。

【1098】IR(KBr) : 3450, 3350, 2400, 1745, 1710, 1690, 1520cm⁻¹。

【1099】¹H-NMR(CD₃OD) : 1.44(9H, s), 1.93(3H, s), 1.95(3H, s), 2.03(3H, s), 2.14(3H, s), 4.66, 4.67(1H, d, J=8.5Hz), 5.06, 5.07(1H, dd, J=3.5, 11.5Hz), 5.33(1H, brd, J=3.5Hz)。

【1100】R_f=0.32 (クロロホルム：メタノール=

【1101】上記で得たBoc体(40mg)のメタノール(10ml)溶液にナトリウムメトキシド(28%メタノール溶液10μl)を加え、室温にて2時間攪拌した。「アンバーリスト15E」を液性が中性になるまで加えた後樹脂を濾去して、濾液を濃縮し、目的化合物853(32mg)を得た。

【1102】[α]_D²⁵-4.2° (c 0.55, メタノール)

【1103】IR(KBr) : 3400, 1690, 1650, 1550cm⁻¹。

【1104】¹H-NMR(CD₃OD) : 1.43(9H, s), 1.99(3H, s), 3.83(1H, d, J=3Hz), 3.92(1H, dd, J=8.5, 11Hz), 4.45(1H, d, J=8.5Hz)。

【1105】R_f=0.68 (クロロホルム：メタノール=4:1)。

【1106】(g') 化合物854の合成(図8j)

アミノ体のパラトルエンスルホン酸塩818(240mg)の塩化メチレン(8ml)溶液にトリエチルアミン(0.1ml)を加えた後、氷冷下コレステリルクロロフォルメイト(174mg)を加え、室温に戻して終夜攪拌した。反応液を水及び半飽和食塩水にて洗浄し、硫酸マグネシウムにて乾燥した。溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(シリカゲル 20g、酢酸エチルエステル)にて精製してカルバメイト体(256mg, 90%)を得た。

【1107】[α]_D²⁵-31.1° (c 1.0, クロロホルム)。

【1108】IR(KBr) : 3340, 1750, 1720, 1540cm⁻¹。

【1109】¹H-NMR(CD₃OD) : 0.71(3H, s), 0.86(3H, d, J=6.5Hz), 0.87(3H, d, J=6.5Hz), 0.94(3H, d, J=6.5Hz), 1.03(3H, s), 1.92(3H, s), 1.94(3H, s), 2.02(3H, s), 2.13(3H, s), 4.08(1H, dd, J=8.5, 11Hz), 4.36(1H, m), 4.65(1H, d, J=8.5Hz), 5.06(1H, d, J=3, 11Hz), 5.32(1H, d, J=3Hz), 5.38(1H, m)。

【1110】R_f=0.53 (クロロホルム：メタノール=9:5:5)。

【1111】上記で得たカルバメイト体(240mg)のメタノール(20ml)溶液にナトリウムメトキシド(28%メタノール溶液20μl)を加え、室温にて2時間攪拌した。

「アンバーリスト15E」を液性が中性になるまで加えた後樹脂を濾去し、濾液を濃縮し、残渣を「セファデックSLH-20」(メタノール：クロロホルム1:1)にて精製し、目的化合物854(199mg)を得た。

【1112】[α]_D²⁵-19.8° (c 1.34, クロロホルム：メタノール=1:1)。

【1113】IR(KBr) : 3340, 1716, 1655, 1650, 1550cm⁻¹。

【1114】¹H-NMR(CD₃OD) : 0.72(3H, s), 0.85(3H, d, J=6.5Hz), 0.88(3H, d, J=6.5Hz), 0.94(3H, d, J=6.5Hz), 1.04(3H, s), 1.99(3H, s), 3.83(1H, d, J=3Hz), 3.93(1H, dd, J=9, 10.5Hz), 4.52(1H, d, J=9Hz),

5.38(1H, m)。

【1115】 $R_f = 0.38$ (クロロホルム:メタノール=9:1)。

【1116】(h') 化合物852 の合成 (図8 k)

1) 化合物1103の合成

2-(n-ヘキサデシル)オクタデカン酸 0.291 g に塩化チオニル 2 mL を加え、6時間加熱還流した。塩化チオニルを減圧下留去した。残渣にベンゼンを加えて溶かし、減圧下濾去した。(2回)。これ以上の精製はせずに、以下の反応に用いた。

【1117】2) 化合物851 の合成

化合物818、0.278 g に塩化メチレン 5 mL を加えて溶かし、氷冷下攪拌した。ここにトリニチルアミン 139 μL を加え、さらに上記反応で得た化合物1103全量を塩化メチレン 5 mL に溶かして加え、室温に昇温させつつ3日間攪拌した。塩化メチレンで希釈し、水及び飽和食塩水で洗い、硫酸マグネシウム上乾燥させ、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し (溶出溶媒: 塩化メチレン-メタノール 70:1)、目的物を無色非晶質として 0.318 g 得た。

【1118】 $^1\text{H-NMR}$ で2種のconformer の約 1:1 の混合物となっており、以下のNMRの水素数は、各々のconformer の水素1つを 1H として数えて示してある。【1119】 $^1\text{H-NMR} (\delta, \text{CD}_3\text{OD})$: 0.90(t, 12H, $J=7.0$ Hz), 1.20-1.42(m, 116H), 1.51-1.59(m, 4H), 1.93(s, 3H), 1.94(2, 3H), 1.95(s, 6H), 2.03(s, 3H), 2.14(s, 3H), 2.15-2.21(m, 2H), 3.34-3.41(m, 4H), 3.36(t, 2H, $J=5.6$ Hz), 3.57-5.76(m, 10H), 3.90-3.96(m, 2H), 4.02(brt, 2H), 4.07-4.19(m, 6H), 4.64(d, 1H, $J=8.5$ Hz), 4.65(d, 1H, $J=8.5$ Hz), 5.05(dd, 1H, $J=9.5$ Hz, 3.4Hz), 5.08(dd, 1H, $J=9.4$ Hz, 3.3Hz), 5.33(brd, 1H), 5.34(brd, 1H)。【1120】 $[\alpha]_{D}^{26} = -12.2^\circ$ ($c=1.00, \text{CHCl}_3, -\text{MeOH}$ 1:1)。【1121】3) 化合物852 (GalNAc-t-pas) の合成
化合物851、0.300 g にベンゼン 4 mL 及びメタノール 2 mL を加えて溶かし、氷冷下攪拌した。ここに28%ナトリウムメトキシドメタノール溶液を3滴加えて pH=12 とし、室温で12時間攪拌した。ここに「ダウエックス50X-8」イオン交換樹脂(H型)を加えて中和し、樹脂を濾去した。溶媒を減圧下留去し、残渣を「セファデックス LH-20」で精製し (溶出溶媒: クロロホルム-メタノール 1:1)、目的化合物を無色粉末として 0.147 g 得た。【1122】 $^1\text{H-NMR} (\delta, \text{pyridine-d}_5-\text{D}_2\text{O})$: 0.88(t, 3H, $J=7.0$ Hz), 1.19-1.41(m, 52H), 1.43-1.62(m, 6H), 1.92-2.00(m, 2H), 2.13(s, 3H), 2.52-2.59(m, 1H), 3.63-3.80(m, 10H), 3.91(dt, 1H, $J=5.4$ Hz), 3.99-4.01(br t, 1H), 4.19(dt, 1H, $H=4.6$ Hz, 11.0Hz), 4.33(dd, 1H, $J=3.2$ Hz, 10.6Hz), 4.37-4.42(m, 3H), 4.49(dm 1H, $J=$
3.2Hz), 4.82(dd, 1H, $J=8.4$ Hz, 10.6Hz), 5.05(d, 1H, $J=8.4$ Hz), 8.84(br t, 1H)。【1123】 $[\alpha]_{D}^{26} = -5.9^\circ$ ($c=0.99, \text{CHCl}_3, -\text{MeO}$ H 1:1)。【1124】FAB-MS: $[\text{M}+\text{H}]^+$; $m/z=843$ 。

【1125】実施例9

L-α-ジバルミトイールホスファチジリコリン 60 μmol 、コレステロール 60 μmol 、ジセチルリン酸 6 μmol 及び実施例6で得られた化合物(化合物608) 6 μmol をクロロホルムおよびメタノールの混液(容積比 2:1)に溶かした。次に、窒素ガス気流中で有機溶媒を除去して遠沈管のガラス壁にリピッドフィルムを生成させた。

【1126】ここに予め約45°Cに加温した 1 mM イヌリンのリン酸緩衝化生理食塩水(pH7.4、以下 PBS と略すことがある) 6 mL を加えて振盪し、更に軽く超音波処理してリボソームの懸濁液を調製した。これを45~60°Cに加温し、次いで 0.08 μm の孔径を有するポリカーボネート製メンブランフィルターに通過させ、粒径約 0.08 μm のリボソームの懸濁液を調製した。

【1127】次にこれを超遠心分離し ($10^5 \times g$ 、1時間、3回)、上澄液を除去することによりリボソームに保持されなかつたイヌリンを除去し、PBSを加えて、全量 4.9 mL のリボソーム懸濁液を得た。

【1128】実施例10

L-α-ジバルミトイールホスファチジルコリン 70 μmol 、コレステロール 70 μmol 、ジセチルリン酸 7 μmol 及び実施例7で得られた化合物(化合物827) 7 μmol をクロロホルムおよびメタノールの混液(容積比 2:1)に溶かした。次に、窒素ガス気流中で有機溶媒を除去して遠沈管のガラス壁にリピッドフィルムを生成させた。

【1129】ここに予め約45°Cに加温した 1 mM イヌリンのリン酸緩衝化生理食塩水(pH7.4) 7 mL を加えて振盪し、更に軽く超音波処理してリボソームの懸濁液を調製した。これを45~60°Cに加温し、次いで 0.08 μm の孔径を有するポリカーボネート製メンブランフィルターに通過させ、粒径約 0.08 μm のリボソームの懸濁液を調製する。

【1130】次にこれを超遠心分離し ($10^4 \times g$ 、1時間、3回)、上澄液を除去することによりリボソームに保持されなかつたイヌリンを除去して PBS を加え、全量 5.8 mL のリボソーム懸濁液を得た。

【1131】実施例11

実施例10において、実施例7で得られた化合物(化合物827) 7 μmol の代わりに実施例7で得られた他の化合物(化合物824) 7 μmol を使用した以外は実施例10におけると同様に処理して、全量 6 mL のリボソーム懸濁液を得た。

【1132】実施例12

実施例10において、実施例7で得られた化合物(化合物827) 7 μmol の代わりに実施例7で得られた他の化合物

101

(化合物830) 7 μmol を使用した以外は実施例10におけると同様に処理して、全量 6 ml のリポソーム懸濁液を得た。

【1133】実施例13

実施例10において、実施例7で得られた化合物(化合物827) 7 μmol の代わりに実施例7で得られた他の化合物(化合物833) 7 μmol を使用した以外は実施例10におけると同様に処理して、全量 6 ml のリポソーム懸濁液を得た。

【1134】実施例14

大豆油500mg、卵黄レシチン60mg及びグリセリン 125mgを秤取し、注射用蒸留水 5 ml 中に加えてホモジナイザーを用いて粗乳化を行なった。これに実施例7で得られた化合物(化合物833) 9.8mgを添加し、更に超音波処理して乳化を行い、目的のリビッドマイクロフェアー 5 ml を得た。

【1135】試験例1

イ. 試料

実施例12及び実施例13において、1 mMイヌリンの代わりに³H-イヌリン 140 μCi を含有する 1 mMイヌリンを使用した以外は実施例12及び実施例13におけると同様に処理して、全量 4.9 ml 及び 6 ml のリポソーム懸濁液を得た。これらをそれぞれ検体試料1及び2として引用する。なお、L- α -ジバルミトイルホスファチジルコリンのコリン基をマーカーとして酵素法により 1 ml 当りのリン脂質を定量し、いずれの検体試料も 10.0 μmol を含有するように調製した。

【1136】また、実施例9において、化合物608を配合せずかつ 1 mMイヌリンの代わりに³H-イヌリン 140 μCi を含有する 1 mMイヌリンを使用した以外は実施例9におけると同様に処理して、全量 6 ml のリポソーム懸濁液を得た。これを対照試料1(コントロールリポソーム)として引用する。なお、L- α -ジバルミトイルホスファチジルコリンのコリン基をマーカーとして酵素法により 1 ml 当りのリン脂質を定量し、10.0 μmol を含有するように調製した。

【1137】ロ. 試験方法

用意した3種の試料をそれぞれSD系雄性ラット(体重200~250 g)の後肢静脈より体重100 g当たり L- α -ジバルミトイルホスファチジルコリン及びコレステロールの合計として 5 μmol を注入した。

【1138】投与後15分、30分、1時間、2時間、4時間及び6時間目に頸静脈より血液を約 0.2 ml 採血し、遠心後血漿約 100 μl をろ紙に採り、乾燥後燃焼装置にて燃焼し、液体シンチレーション法によりその放射活性を求めた。また、6時間後にラットを屠殺し、肝臓を約 400 mg 採り、乾燥後燃焼装置にて燃焼し、液体シンチレーション法によりその放射活性を求め、肝臓 1 gあたりのイヌリン濃度を求めた。

【1139】ハ. 結果

102

結果を図9a及び図9bに示す。

【1140】図9aは血中濃度の経時的变化を表すグラフであり、図中の□、●及び△の各線はそれぞれ対照試料、検体試料1及び検体試料2における結果を示す。図9bは対照試料、検体試料1及び検体試料2におけるラット一匹あたりの肝臓への集積度(組織 1 g 中の投与量に対する% × 肝臓重量)の結果を示す。

【1141】両図より、本発明リポソームが、コントロールリポソームに比較して血中から速やかに消失し、肝臓に移行していることが判明した。

【1142】試験例2

イ. 試料

実施例11において、1 mMイヌリンの代わりに³H-イヌリン 140 μCi を含有する 1 mMイヌリンを使用した以外は実施例11におけると同様に処理して、全量 6 ml のリポソーム懸濁液を得た。これを検体試料として引用する。なお、L- α -ジバルミトイルホスファチジルコリンのコリン基をマーカーとして酵素法により 1 ml 当りのリン脂質を定量し、10.0 μmol を含有するように調製した。

【1143】なお、試験例1で用意した対照試料をそのまま本試験例における対照試料として使用した。

【1144】ロ. 試験方法

コラゲネース還流法によってラットより調製した肝実質細胞と各試料とをそれぞれ37°Cで1時間及び4°Cで2時間インキュベートし、その後にオイルチューブ遠心法により反応液中の遊離リポソームと肝実質細胞に結合した結合リポソームとを分離した。

【1145】沈殿によって得られた結合リポソームをアルカリ液に溶かし、トルエンシンチレータを加え、液体シンチレーションカウンターにより³H-イヌリン取込量を測定した。

【1146】ハ. 結果

結果を図9cに示す。

【1147】この図は対照試料及び検体試料における取込量を細胞10⁶個当たりの取込脂質量(nmol)をもって示した棒グラフであり、図中のクロスハッティングおよびハッティングの各カラムは37°Cでの取込量及び4°Cでの取込量(細胞付着量)を示し、白抜きのカラムは37°Cでの取込量4°Cの取込量との差、すなわち細胞内取込量を示す。対照試料での細胞内取込量を100とすると検体試料でのそれは388であり、約4倍に増大する。従って、実施例7で得られた化合物(化合物824)を用いて調製する本発明リポソームは肝実質細胞への薬物送達のキャリアとして有用であることが知られる。

【1148】実施例15(グルコース誘導体の合成)

本実施例における反応式を図10a乃至図10bに示す。

【1149】(a) 化合物1105の合成(図10a)

1) 化合物1101の合成

β -D-グルコースベンタアセテート 6.16 g 及び 2-

[2-(2-アジドエトキシ)エトキシ]エタノール 6.

103

59 g を塩化メチレン50mlに溶かし、氷冷下搅拌した。ここに三フッ化硼素ジエチルエーテル錯体8.7ml を塩化メチエン10mlに溶かして5分間で滴下した。室温で19時間搅拌した後、氷水にあけ、有機層を分離した。4回水洗いした後（水層は中性となった）、飽和食塩水で洗い、硫酸マグネシウム上乾燥させ、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し（溶出溶媒：n-ヘキサン-酢酸エチル 2:1）、目的物を無色油状物として2.27gを得た。

【1150】 $^1\text{H-NMR}$ (δ , CDCl_3) : 2.01(s, 3H), 2.03(s, 3H), 2.05(s, 3H), 2.09(s, 3H), 3.41(t, 2H, $J=5.0\text{Hz}$), 3.63-3.78(m, 10H), 3.93-3.97(m, 1H), 4.14(dd, 1H, $J=2.0\text{Hz}, 12.5\text{Hz}$), 4.26(dd, 1H, $J=5.0\text{Hz}, 12.5\text{Hz}$), 4.62(d, 1H, $J=7.9\text{Hz}$), 5.00(dd, 1H, $J=7.9\text{Hz}, 9.8\text{Hz}$), 5.09(t, $J=9.8\text{Hz}$), 5.21(t, 1H, $J=9.8\text{Hz}$)。

【1151】 $[\alpha]_D^{20} = -12.1^\circ$ (c=1.01, CHCl_3)。

【1152】 2) 化合物1102の合成

化合物1101、2.11gに酢酸エチル150mlを加えて溶かした。ここにp-トルエンスルホン酸1水和物0.79g及びリンドラー触媒1.04gを加え、50psiで6.5時間接触還元した。さらにリンドラー触媒1.04gを加え、50psiで3時間接触還元した。触媒を濾去し、目的物を淡褐色油状物として2.49gを得た。これ以上の精製はせずに、以下の反応に用いた。

【1153】 3) 化合物1103の合成

2-(n-ヘキサデシル)オクタデカン酸0.91gに塩化チオニル5mlを加え、6時間加熱還流させた。塩化チオニルを減圧下留去した。残渣にベンゼンを加えて溶かし、減圧下留去した(2回)。これ以上の精製はせずに、以下の反応に用いた。

【1154】 4) 化合物1104の合成

化合物1102、0.90gに塩化メチレン30ml及びトリエチルアミン190μlを加えて溶かし、ここに上記反応で得た化合物1103全量を塩化メチレン5mlに溶かして加え、さらに2時間搅拌し、さらに室温で30分間搅拌した。塩化メチレンで希釈し、1N塩酸、水及び飽和食塩水で洗い、硫酸マグネシウム上乾燥させ、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し（溶出溶媒：n-ヘキサン-酢酸エチル 1:1）、目的物を無色油状物として0.67gを得た。

【1155】 $^1\text{H-NMR}$ (δ , CDCl_3) : 0.88(t, 6H, $J=7.0\text{Hz}$), 1.22-1.43(m, 58H), 1.56-1.62(bs, 2H), 1.97-2.02(m, 1H), 2.01(s, 3H), 2.03(s, 3H), 2.05(s, 3H), 2.09(s, 3H), 3.44-3.76(m, 12H), 3.95-3.98(m, 1H), 4.10-4.16(m, 2H), 4.26(dd, 1H, $J=4.8\text{Hz}, 12.3\text{Hz}$), 4.60(d, 1H, $J=8.1\text{Hz}$), 5.00(dd, 1H, $J=8.1\text{Hz}, 9.5\text{Hz}$), 5.09(t, 1H, $J=9.5\text{Hz}$), 5.21(t, 1H, $J=9.5\text{Hz}$), 5.99(t, 1H, $J=5.6\text{Hz}$)。

【1156】 $[\alpha]_D^{20} = -8.3^\circ$ (c=1.02, CHCl_3)。

【1157】 5) 化合物1105の合成

化合物1104、0.62gにメタノール6ml及びベンゼン12ml

50

104

を加えて溶かし、氷冷下搅拌した。ここに28%ナトリウムメトキシドメタノール溶液を5滴加えてpH=12とし、室温で5時間搅拌した。ここに「ダウエックス50X-8」イオン交換樹脂(H型)を加えて中和し、樹脂を濾去した。溶媒を減圧下留去し、残渣を「セファデックスLH-20」で精製し（溶出溶媒：塩化メチレン-メタノール1:1）、目的化合物を0.46g得た。

【1158】 $^1\text{H-NMR}$ (δ , pyridine-d₅-D₂O) : 0.88(t, 6H, $J=6.8\text{Hz}$), 1.22-1.60(m, 58H), 1.92-1.99(m, 2H), 2.51-2.58(m, 1H), 3.59-3.67(m, 4H), 3.68-3.78(m, 6H), 3.90-3.95(m, 2H), 4.00(t, 1H, $J=7.8\text{Hz}$), 4.15-4.27(m, 3H), 4.32(dd, 1H, $J=5.5\text{Hz}, 11.7\text{Hz}$), 4.51(d, 1H, $J=11.7\text{Hz}$), 4.85(d, 1H, $J=7.8\text{Hz}$), 8.78(t, 1H, $J=5.0\text{Hz}$)。

【1159】 $[\alpha]_D^{20} = -7.1^\circ$ (c=1.02, CHCl_3)。

【1160】 FAB-MS: [M+H]⁺; m/z=802_c

【1161】 (b) 化合物1107の合成(図10b)

1) 化合物1106の合成

β -D-グルコースペニタアセテート1.44g及びトリエチレングリコールモノオクタデシルエーテル1.93gを塩化メチレン10mlに溶かし、氷冷下搅拌した。ここに三フッ化硼素ジエチルエーテル錯体2.0mlを滴下した。室温で14時間搅拌した後、氷水にあけ、有機層を分離した。4回水洗した後（水層は中性となった）、飽和食塩水で洗い、硫酸マグネシウム上乾燥させ、溶媒を減圧下留去した。残渣にビリジン20mlを加えて溶かし、無水酢酸1.74mlを加えて室温で4日間搅拌した。氷水にあけ、酢酸エチルで希釈して有機層を分離した。2N塩酸(5回)、水及び飽和食塩水で洗い、硫酸マグネシウム上乾燥させ、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し（溶出溶媒：n-ヘキサン-酢酸エチル 2:1）、目的物を無色油状物として0.77gを得た。

【1162】 $^1\text{H-NMR}$ (δ , CDCl_3) : 0.88(t, 3H, $J=7.0\text{Hz}$), 1.18-1.33(m, 30H), 1.54-1.60(m, 2H), 2.00(s, 3H), 2.02(s, 3H), 2.05(s, 3H), 2.09(s, 3H), 3.44(t, 2H, $J=6.8\text{Hz}$), 3.57-3.77(m, 12H), 3.92-3.96(m, 1H), 4.14(dd, 1H, $J=2.8\text{Hz}, 12.0\text{Hz}$), 4.26(dd, 1H, $J=4.8\text{Hz}, 12.0\text{Hz}$), 4.61(d, 1H, $J=8.0\text{Hz}$), 4.99(dd, 1H, $J=8.0\text{Hz}, 9.8\text{Hz}$), 5.08(t, 1H, $J=9.8\text{Hz}$), 5.20(t, 1H, $J=9.8\text{Hz}$)。

【1163】 $[\alpha]_D^{20} = -10.7^\circ$ (c=1.02, CHCl_3)。

【1164】 2) 化合物1107の合成

化合物1106、0.20gにメタノール5mlを加えて溶かし、氷冷下搅拌した。ここに28%ナトリウムメトキシドメタノール溶液を2滴加えてpH=12とし、室温で5時間搅拌した。ここに「ダウエックス50X-8」イオン交換樹脂(H型)を加えて中和し、樹脂を濾去した。溶媒を減圧下留去し、残渣を「セファデックスLH-20」で精製し（溶出溶媒：メタノール）、目的化合物を0.13g得た。

105

[1 1·6 5] $^1\text{H-NMR}$ (δ , pyridine-d₅-D₂O) : 0.88
 (t, 3H, J=6.8Hz), 1.22-1.38(m, 30H), 1.58-1.64(m, 2H)
 , 3.45(t, 2H, J=6.5Hz), 3.59-3.76(m, 10H), 3.90-3.95
 (m, 2H), 4.02(t, 1H, J=8.3Hz), 4.18-4.28(m, 3H), 4.34
 (dd, 1H, J=5.5Hz, 12.0Hz), 4.53(dd, 1H, J=2.5Hz, 12.0H
 z), 4.85(d, 1H, J=8.0Hz).

[1166] $[\alpha]^{25} = -10.5^\circ$ (c=1.04, MeOH).
 [1167] FAB-MS: $[M+H]^+$; m/z=565.

[11168] 実施例16 (リボース誘導体の合成)

(c) 化合物1205の合成 (図11)

1) 化合物1202の合成

β -D-リボーステトラアセテート(化合物1201) 4.29 g
 9 g 及び 2-[2-(2-アジドエトキシ)エトキシ]エタノール 1.183 g を塩化メチレン 40 ml に溶かし、氷冷下攪拌した。ここに三フッ化硼素ジエチルエーテル錯体 3.32 ml を塩化メチレン 6 ml に溶かして滴下した。室温で 1 時間攪拌した後、氷水にあけ、有機層を分離した。6 回水洗した後(水層は中性となった)、飽和食塩水で洗い、硫酸マグネシウム上乾燥させ、溶媒を減圧下留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製した。溶出溶媒: n-ヘキサン-酢酸エチル 1:1)、
 目的物を無色油状物として 1.967 g 得た。

【1-6-9】 $^1\text{H-NMR}$ (δ , CDCl_3) : 2.06(s, 3H), 2.09(s, 3H), 2.11(s, 3H), 3.40(t, 2H, $J=5.0\text{Hz}$), 3.64-3.69(m, 9H), 3.85(ddd, 1H, $J=3.1\text{Hz}, 5.1\text{Hz}, 10.3\text{Hz}$), 4.14(dd, 1H, $J=6.0\text{Hz}, 11.4\text{Hz}$), 4.28-4.32(m, 1H), 4.34(dd, 1H, $J=3.8\text{Hz}, 11.4\text{Hz}$), 5.06(s, 1H), 5.28(d, 1H, $J=4.8\text{Hz}$), 5.35(dd, 1H, $J=4.8\text{Hz}, 7.0\text{Hz}$)。

[11170] $[\alpha]_{D}^{20} = -14.5^\circ$ (c=1.04, CHCl₃).

[1-3-3] 3) 化合物1203の合成

[1171] 2) 次に、化合物1202、1.844 g に酢酸エチル100ml を加えて溶かした。ここにp-トルエンスルホン酸1水和物0.809 g 及びリンドラー触媒0.944 g を加え、50 p s i で4時間接触還元した。さらにリンドラー触媒0.855 g を加え、50 p s i で3時間接触還元した。触媒を濾去し、目的物を淡褐色油状物として2.422 g 得た。これ以上の精製はせずに、以下の反応に用いた。

[1172] 3) 化合物1103の合成

2-(n-ヘキサデシル)オクタデカン酸1.024 gに塩化チオニル5回を加え、2.5時間加熱還流させた。塩化チオニルを減圧下留去した。残渣にベンゼンを加えて溶かし、減圧下留去した(3回)。これ以上の精製はせずに、以下の反応に用いた。

[1173] 4) 化合物1204の合成

化合物1203に塩化メチレン20ml及びトリエチルアミン23
 $6\text{ }\mu\text{l}$ を加えて溶かし、氷冷下攪拌した。ここにトリエ
 チルアミン283 μl を加え、さらに上記反応で得た化合

106

物1103全量を塩化メチレン5mlに溶かして加え、室温に昇温させつつ17時間攪拌した。塩化メチレンで希釈し、水及び飽和食塩水で洗い、硫酸マグネシウム上乾燥させ、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し(溶出溶媒: n-ヘキサン-酢酸エチル 3 : 2)、目的物を0.910 g 得た。

[1 1 7 4] $^1\text{H-NMR}$ (δ , CDCl_3) : 0.88(t, 6H, $J=7.0\text{ Hz}$)
 z), 1.21-1.34(m, 56H), 1.35-1.44(m, 2H), 1.56-1.63
 (m, 2H), 1.96-2.02(m, 1H), 2.06(s, 3H), 2.09(s, 3
 H), 2.11(s, 3H), 3.45-3.48(m, 2H), 3.54(t, 2H, $J=5.0\text{ Hz}$)
 z), 3.59-3.66(m, 7H), 3.84-3.88(m, 1H), 4.15(dd, 1
 H, $J=5.3\text{ Hz}, 10.9\text{ Hz}$), 4.29-4.32(m, 1H), 4.33(dd, 1H, $J=4.0\text{ Hz}, 10.9\text{ Hz}$), 5.06(s, 1H), 5.28(d, 1H, $J=5.0\text{ Hz}$),
 5.35(dd, 1H, $J=5.0\text{ Hz}, 6.7\text{ Hz}$), 6.01(t, 1H, $J=5.6\text{ Hz}$)。

[1175] $[\alpha]_D^{20} = -6.9$ (c=1.03, CHCl₃, $\lambda = 500 \text{ nm}$)

【1176】5) 化合物1205の合成

化合物1204、0.477 gにメタノール3 ml及びベンゼン1 mlを加えて溶かした。ここに28%ナトリウムメトキシドメタノール溶液を6滴加えてpH=12とし、室温で1.5時間攪拌した。ここに「ダウエックス50X-8」イオン交換樹脂(H型)を加えて中和し、樹脂を濾去した。溶媒を減圧下留去し、残渣を「セファデックスLH-20」で精製し(溶出溶媒:クロロホルム-メタノール1:1)、目的物を0.389 g得た。

—¹³C NMR/δ, ppm)

[1 1 7 7] H-NMR (δ , ppm):
 (t, 6H, J=7.0Hz), 1.20-1.39(m, 52H), 1.44-1.62(m, 6H)
 , 1.92-2.01(m, 2H), 2.55-2.60(m, 1H), 3.65-3.78
 (m, 7H), 4.09(ddd, 1H, J=3.3Hz, 6.0Hz, 10.8Hz), 4.14
 (dd, 1H, J=5.3Hz, 11.8Hz), 4.27(dd, 1H, J=3.3Hz, 11.8Hz)
 4.55(d, 1H, J=4.9Hz), 4.72-4.75(m, 1H), 4.84-4.86
 (-1H), 5.48(s, 1H), 8.84(bt, 1H)。

[1178] $[\alpha]_D^{20} = -13.3^\circ$ ($c=1.00, \text{CHCl}_3-\text{MeOH}$
 $1:1$)。

[11179] FAB-MS: [M+H]⁺; m/z=772.

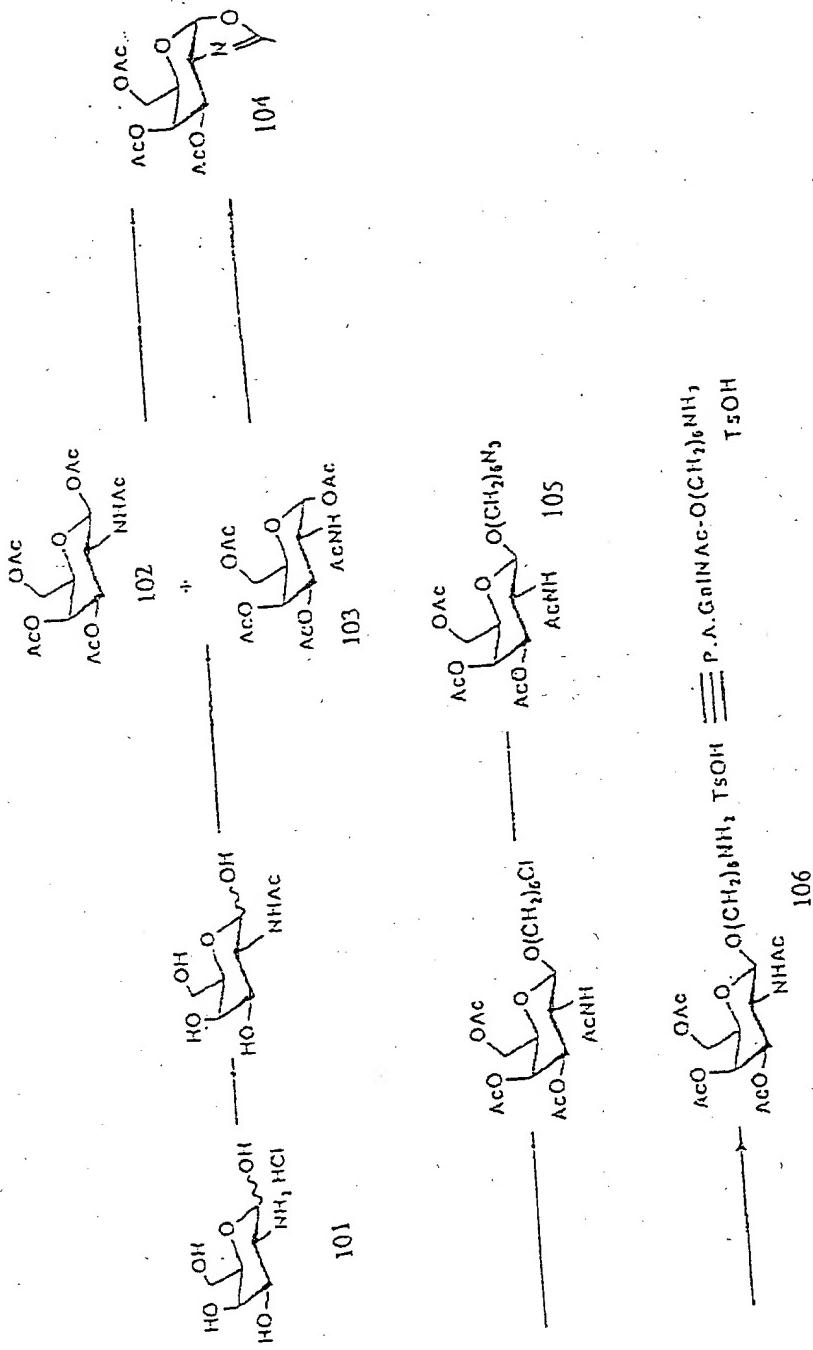
[1180]

【発明の効果】本発明により、微小循環性が改善され、臓器指向性が顕著に優れた薬物送達系が提供されるところとなった。

【図面の簡単な説明】

40 図1a乃至図1c、図2a乃至図2g、図3a乃至図3c、図4a乃至図4b、図5a乃至図5n、図6、図7k、図7d乃至図7g及び図8a乃至図8hは、それぞれ実施例a乃至図7d及び図8a乃至図8hにおける反応式を示す。図9a及び図9bは試験例1における試験結果を、そして図9cは試験例2における試験結果を表す。図10a乃至図10b及び図11は、それぞれ、実施例15及び16における反応式を示す。

【図1a】



(56)

【図1b】

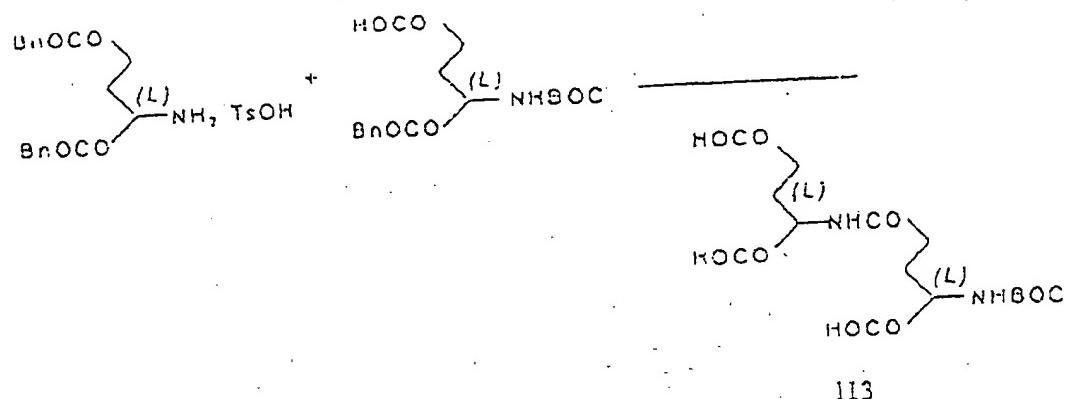
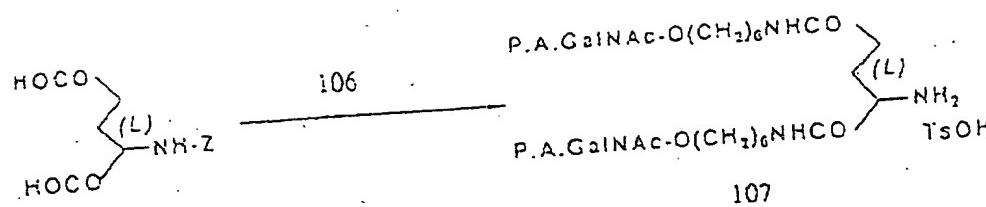


図 1b

【図2g】

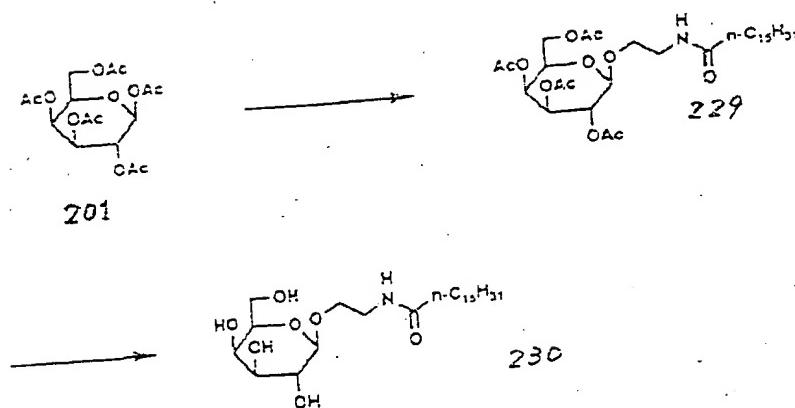


図2g

(57)

[図1c]

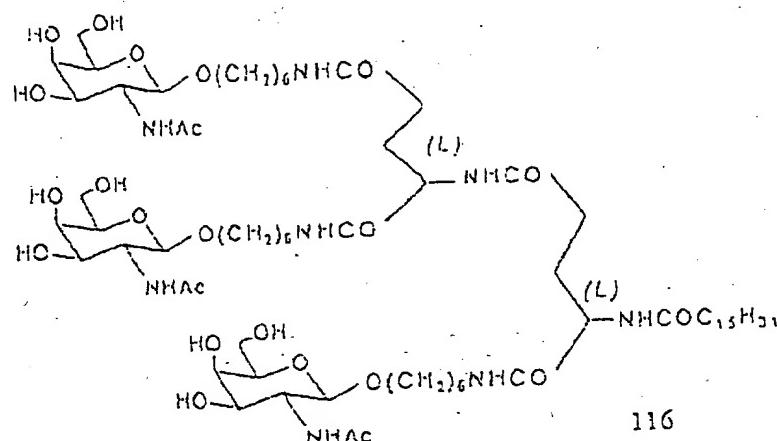
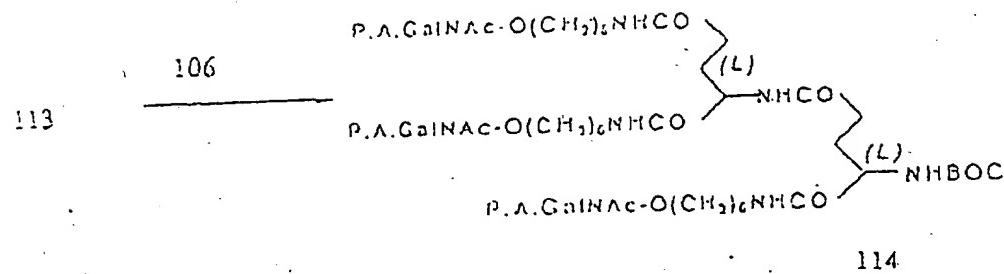


図 1 c

[図5g]

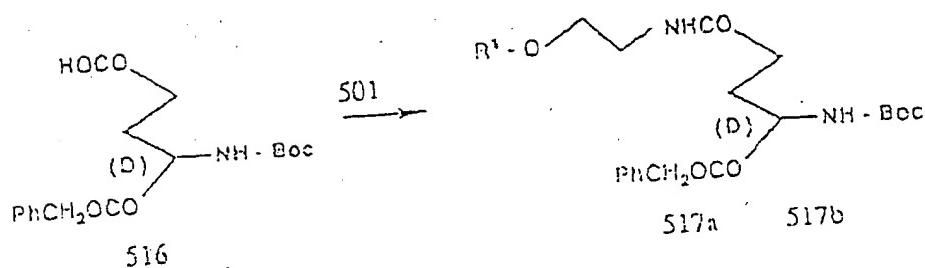
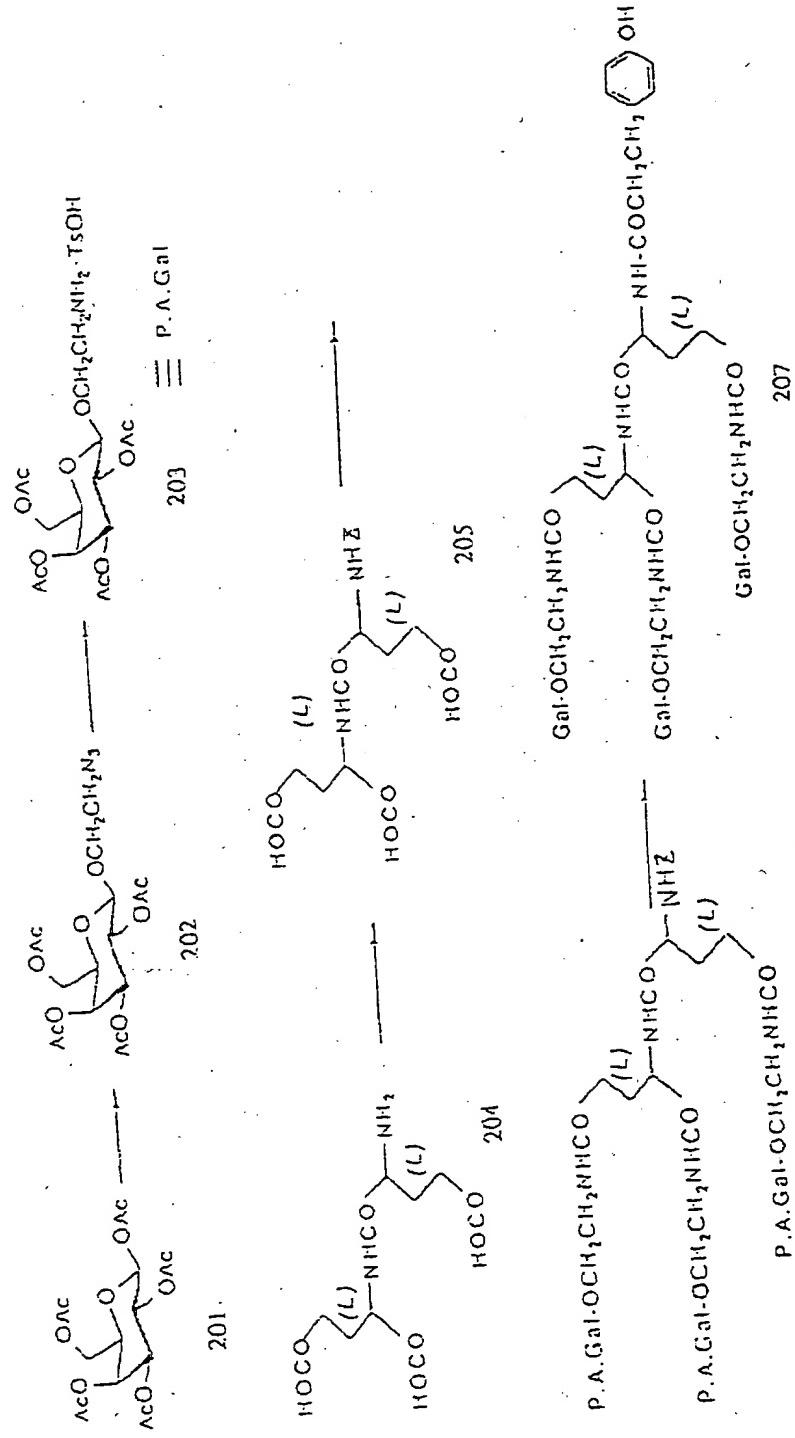


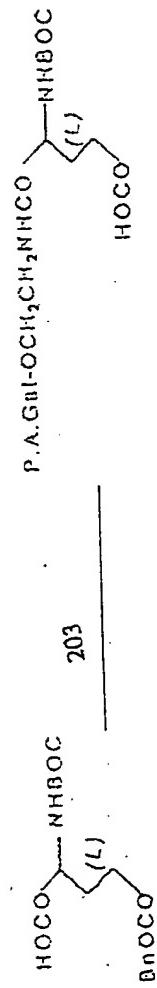
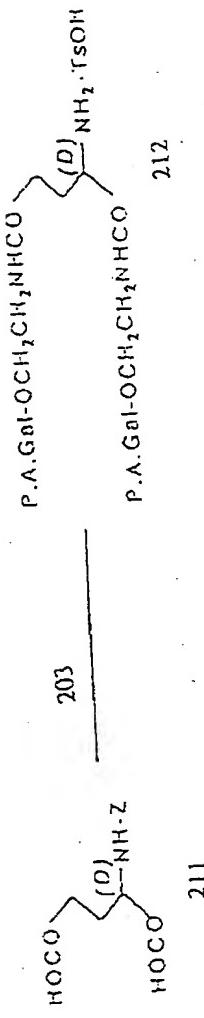
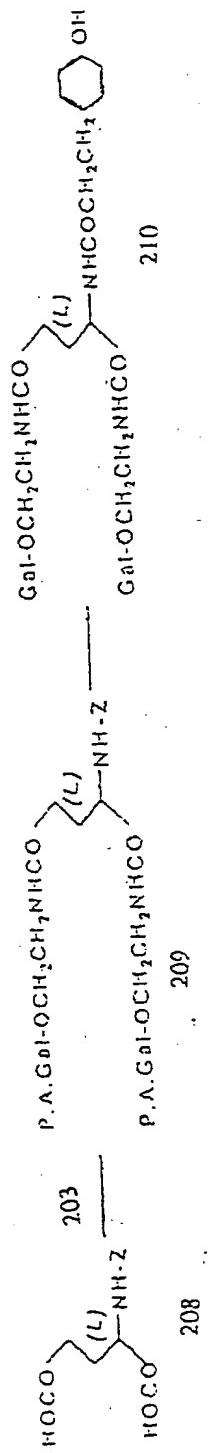
図 5 g

[図2a]



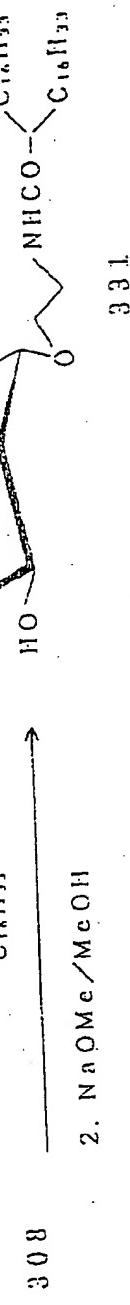
(59)

[図2 b]



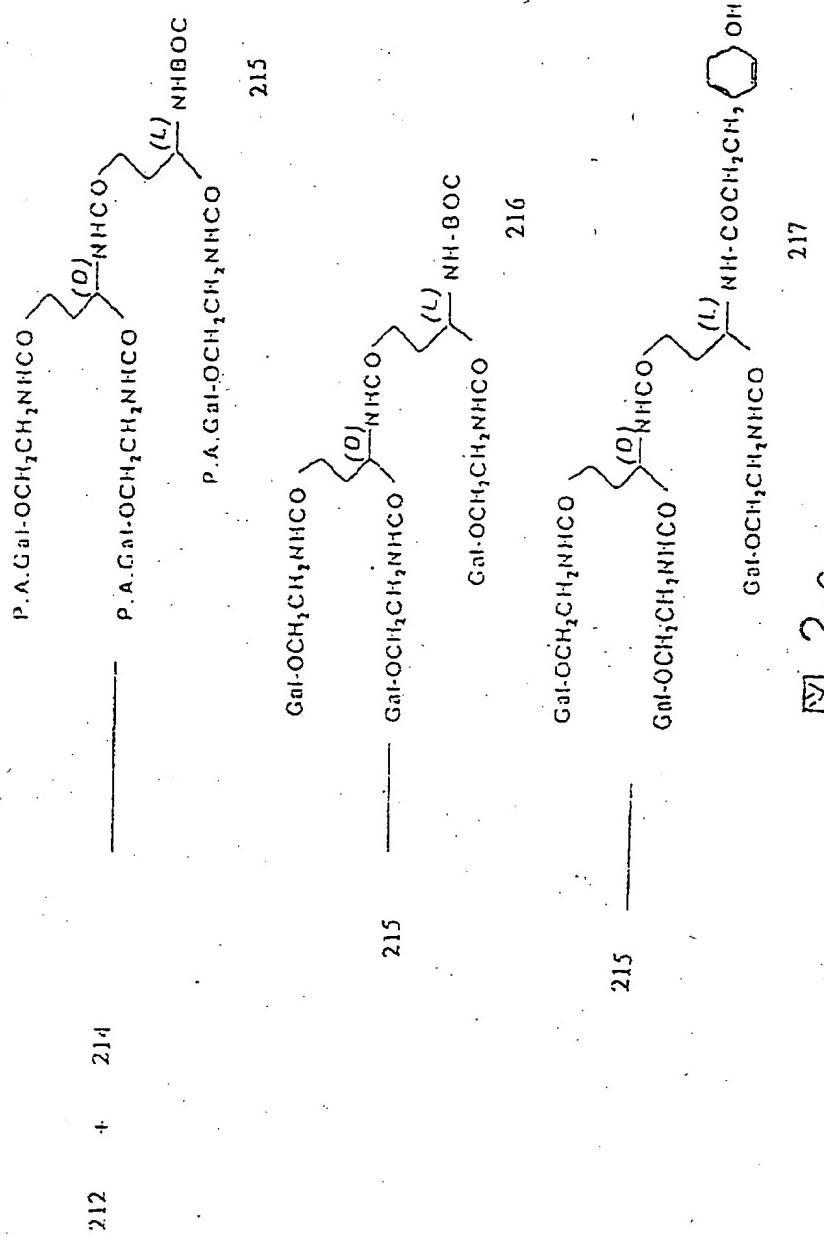
[図2 b]

[図3 f]



[図3 f]

[図2c]



【図2d】



[図2e]

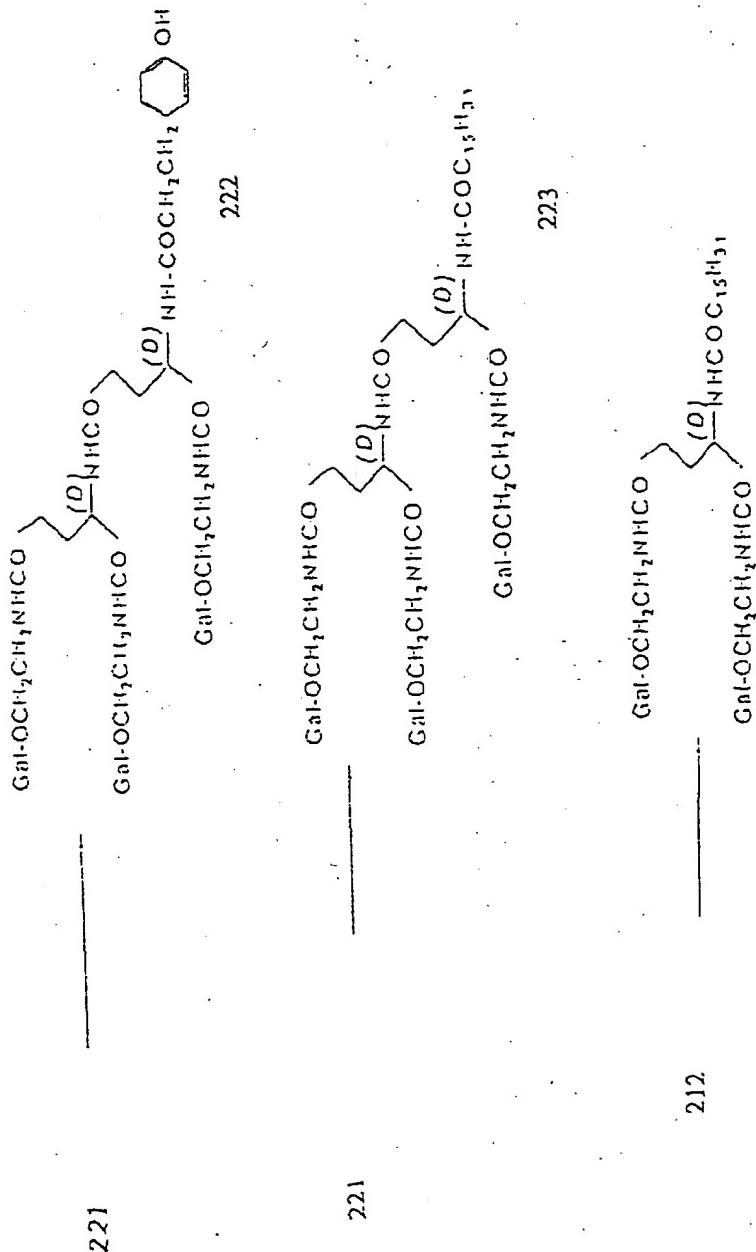


図2e

【図2f】

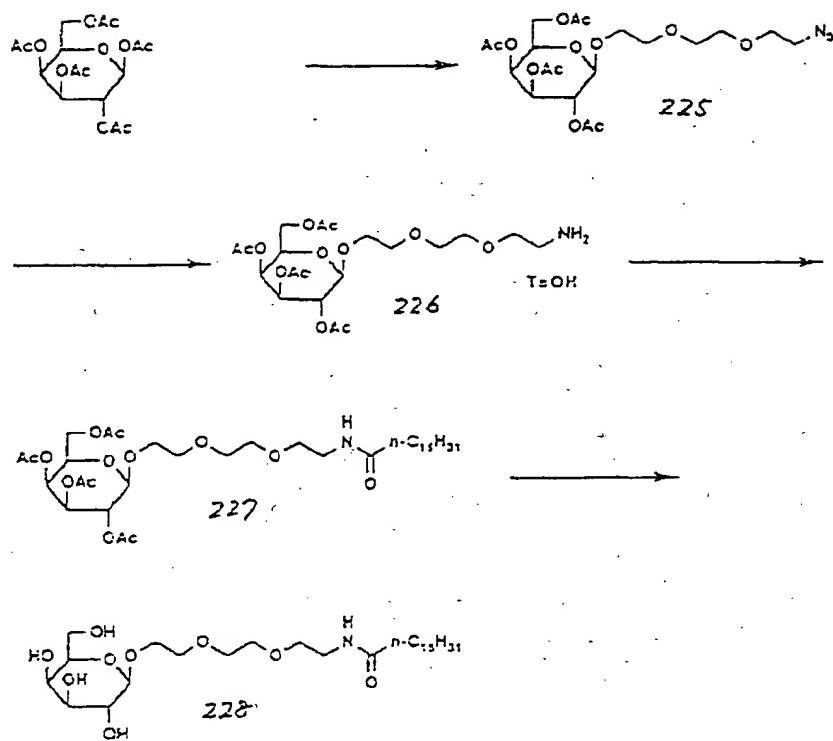


図2f

[図2h]

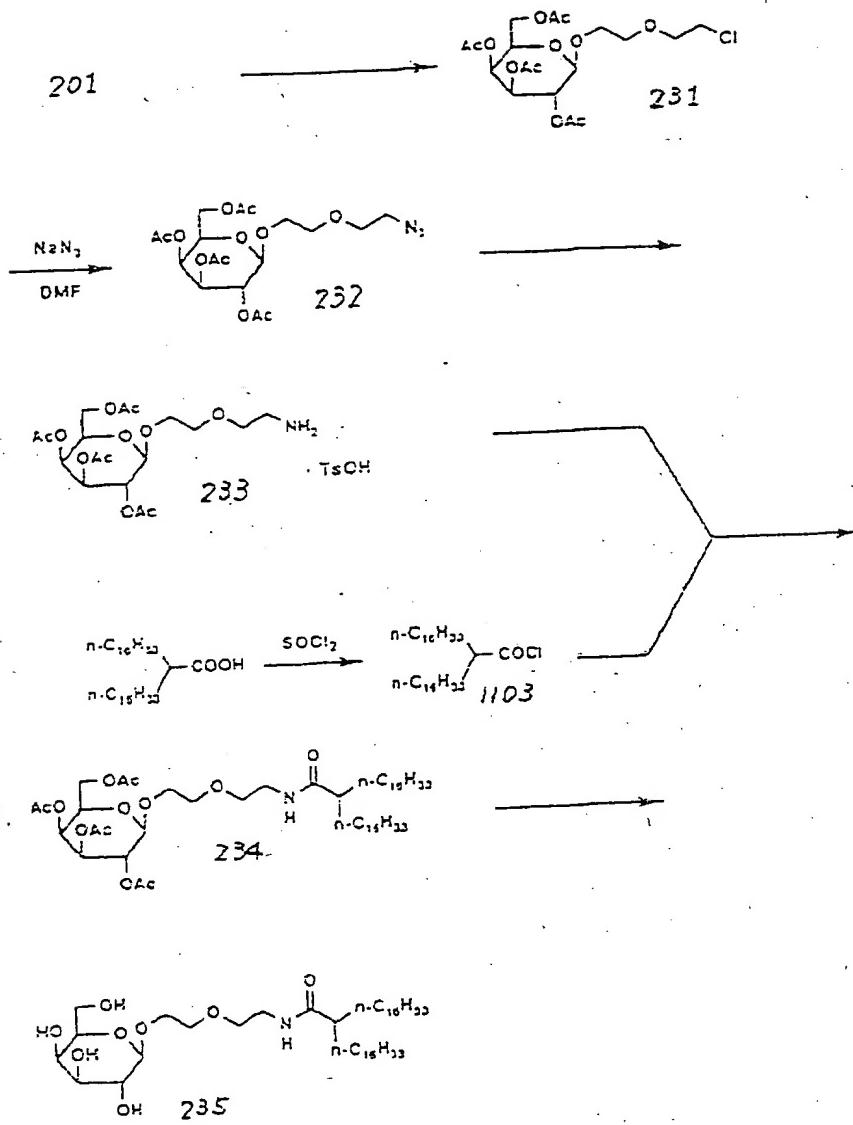


図2h

(65)

【図2 i】

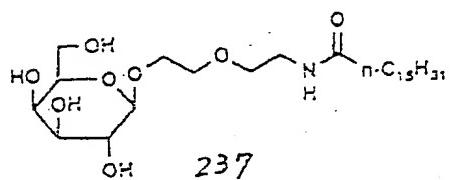
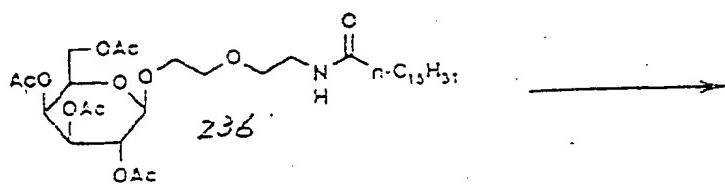
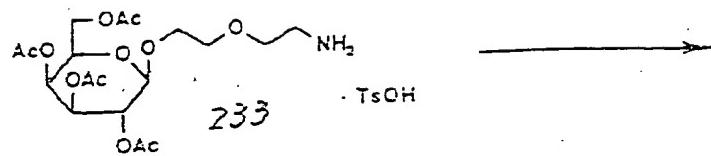


図2i

【図2 p】

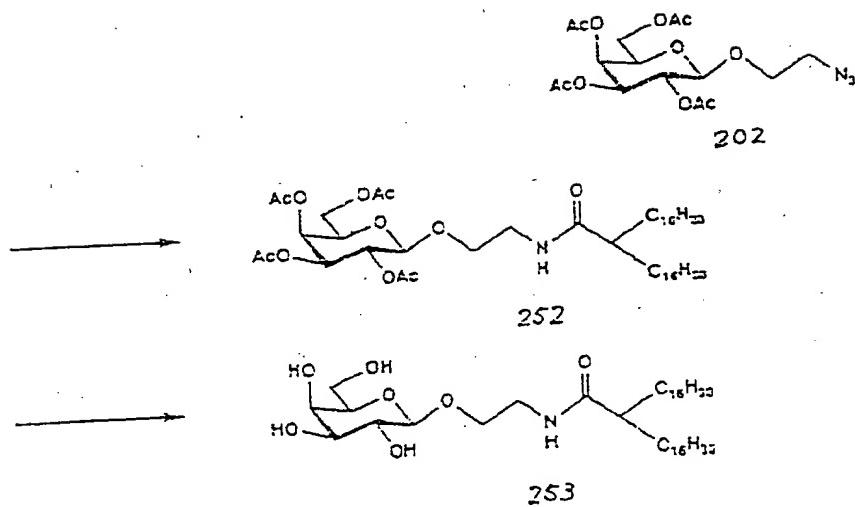


図2p

[図2j]

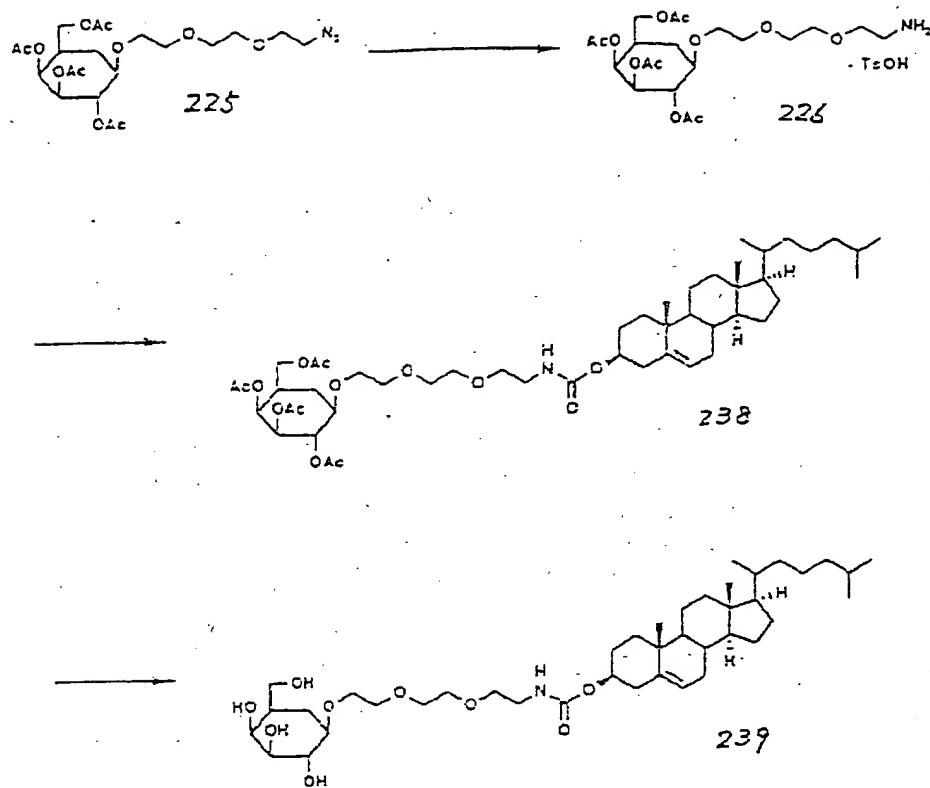


図2j

【図2k】

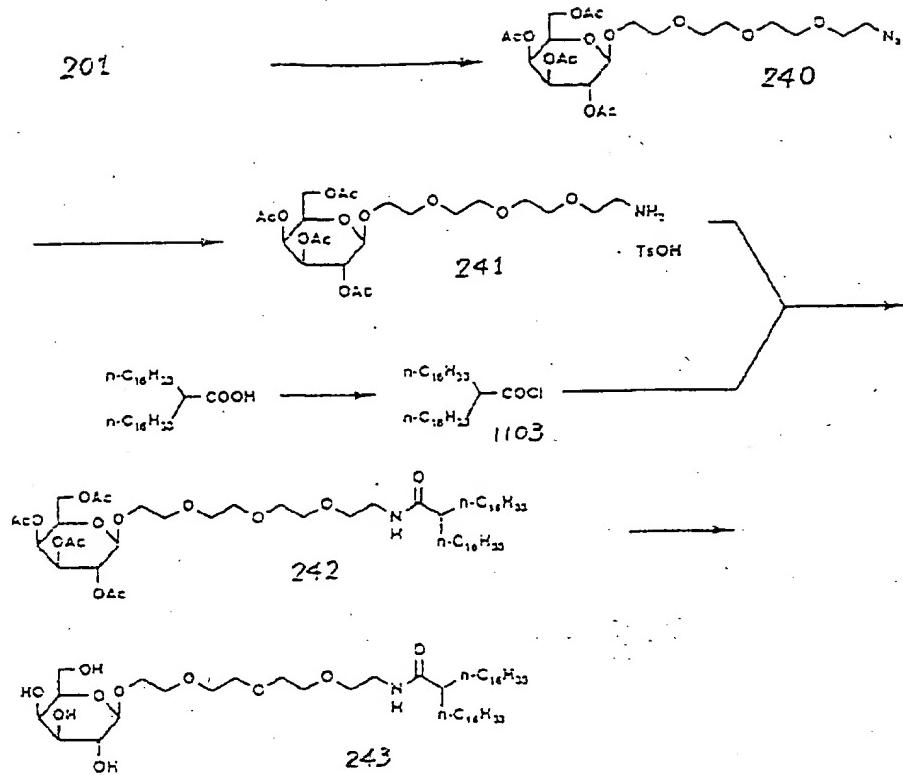


図2k

[図21]

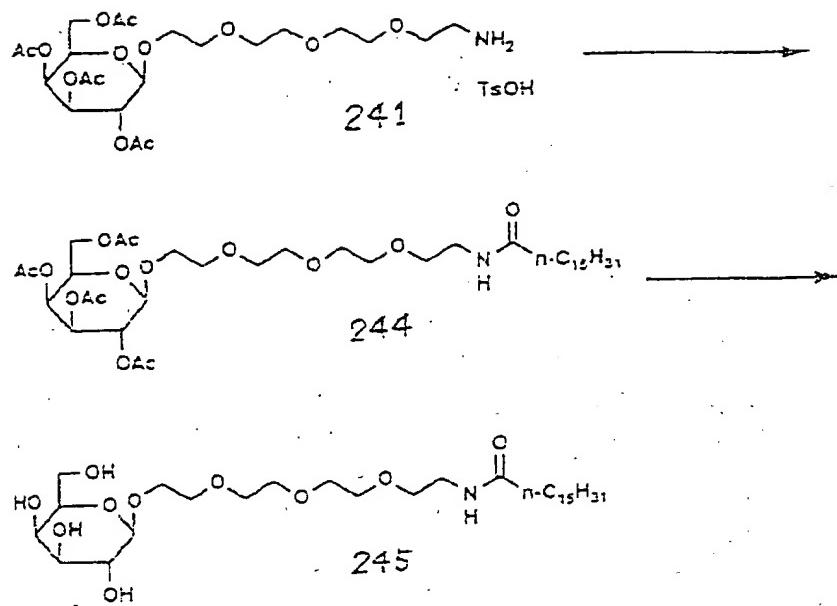
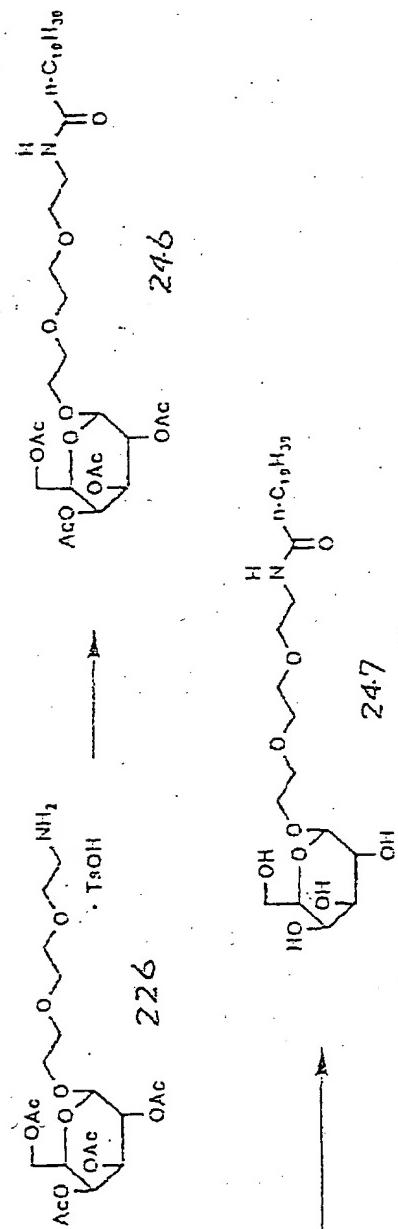


図22

【図2m】



【図2n】

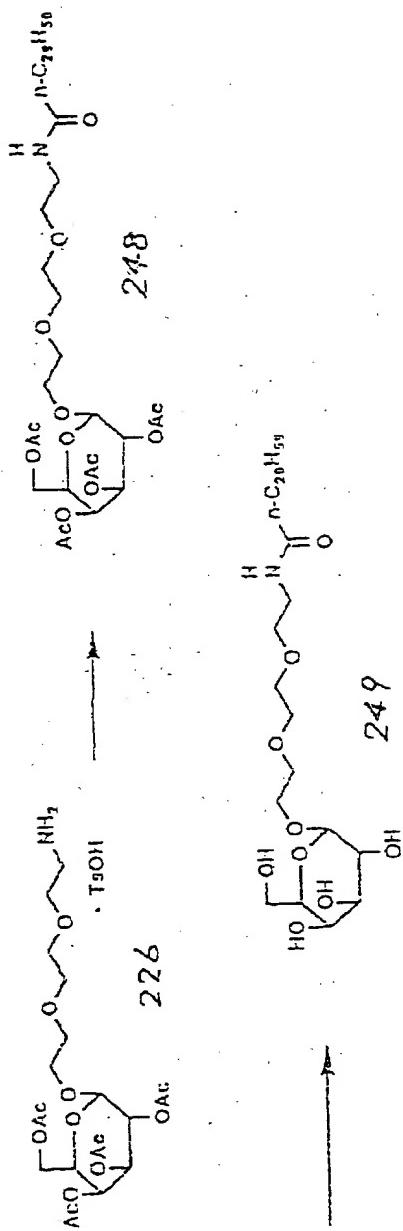


図2n

【図20】

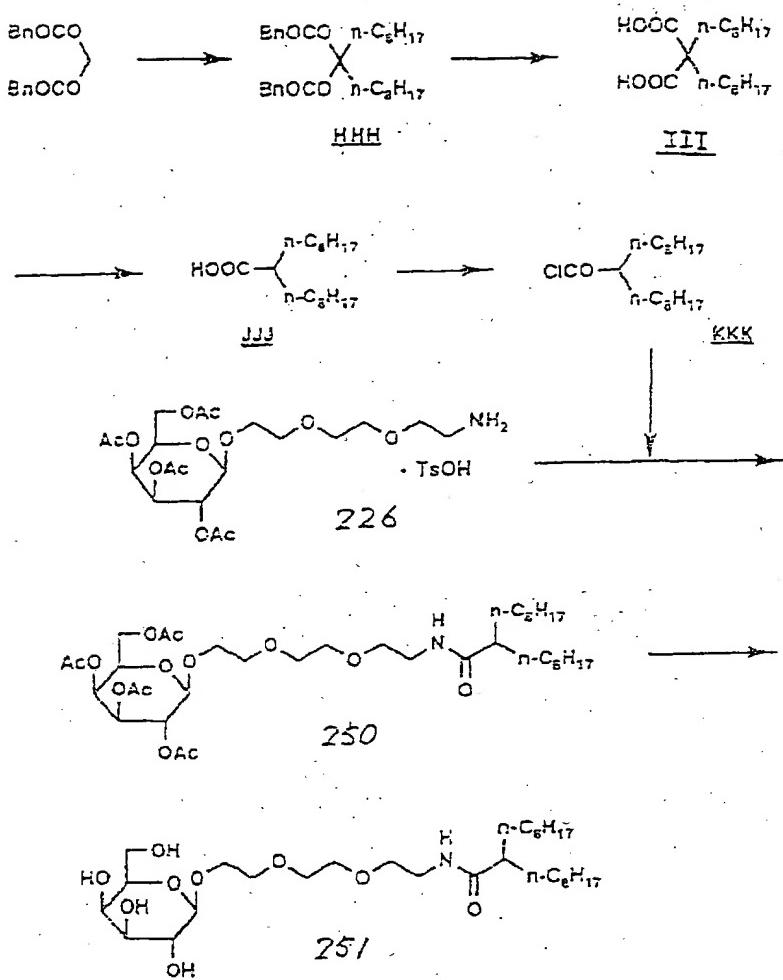


図20

【図2-q】

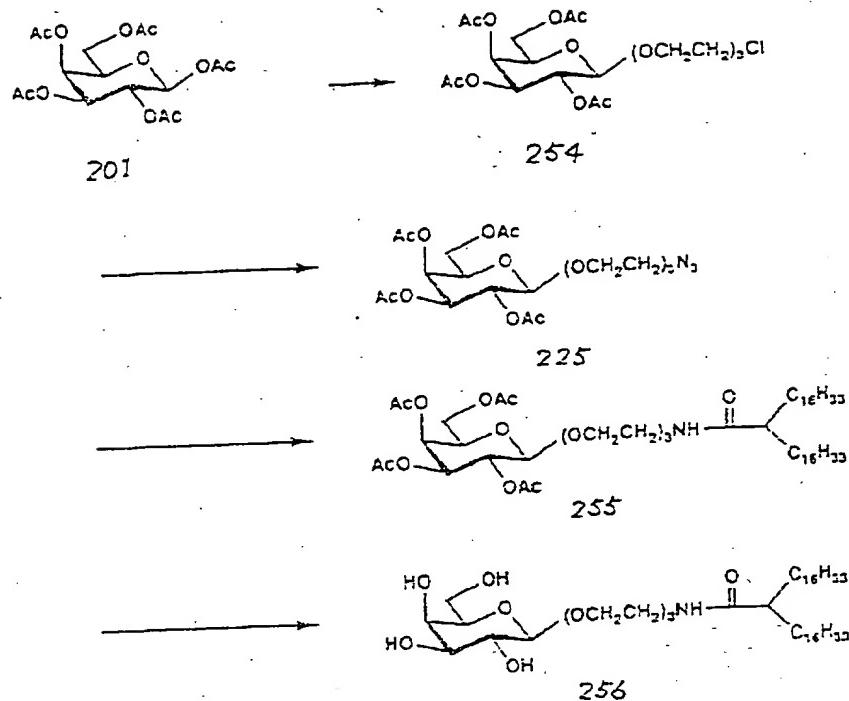


図28

【図5-n】

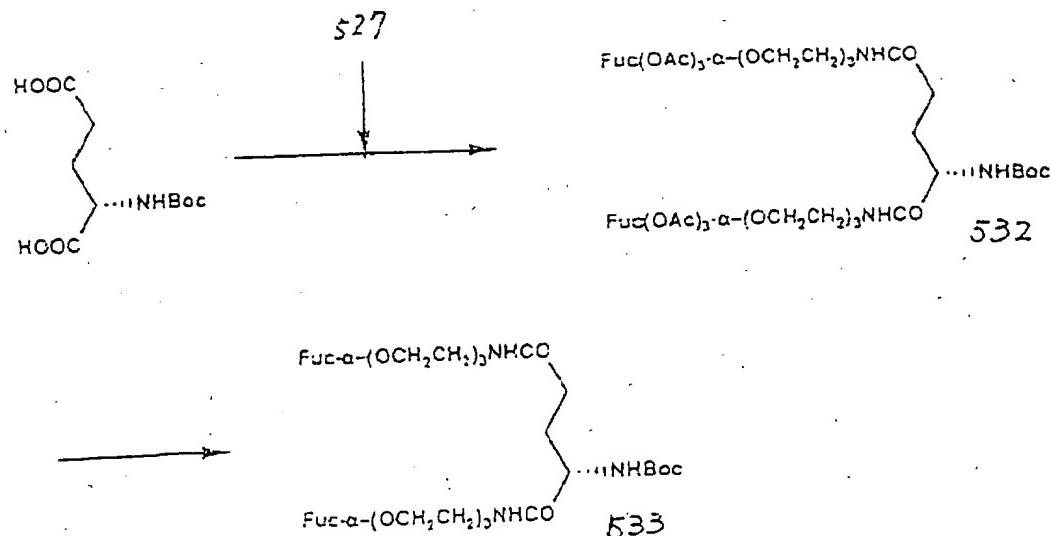


図5-n

【図3a】

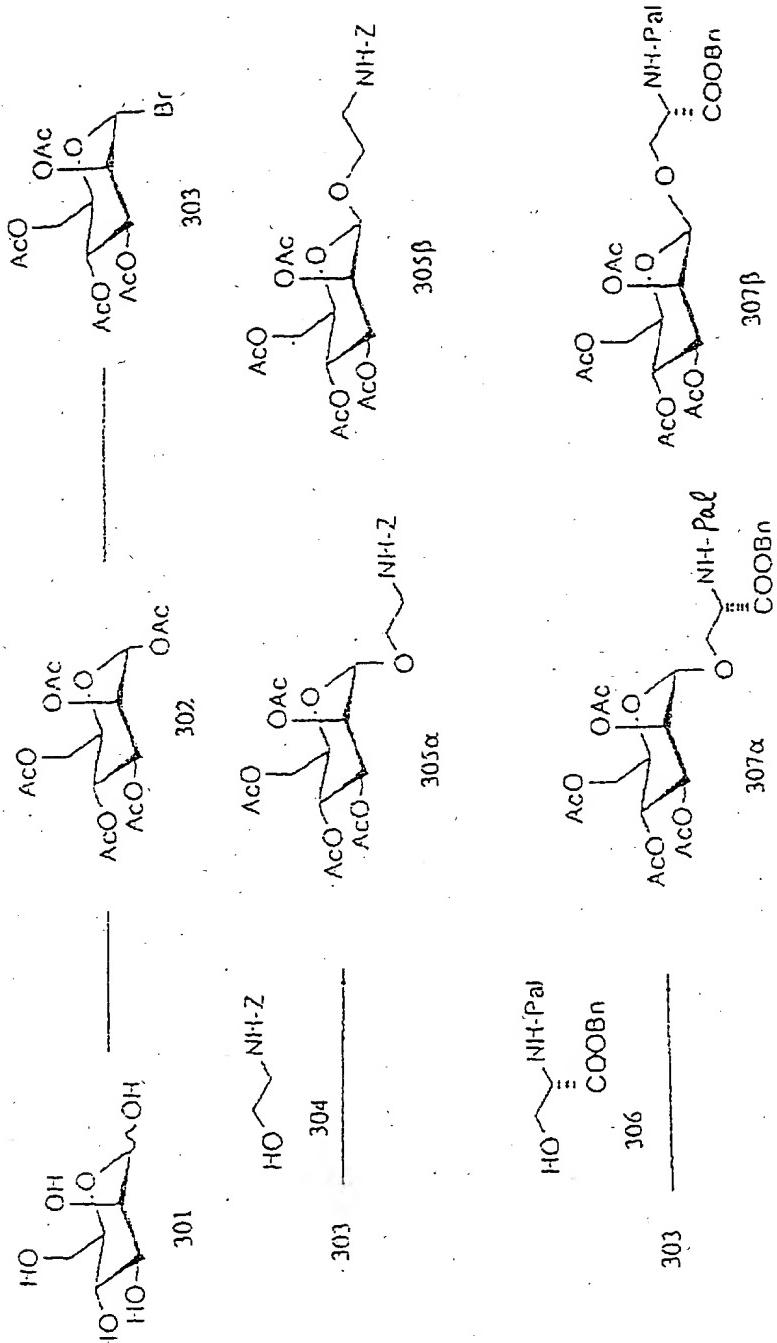


図3a

【図3b】

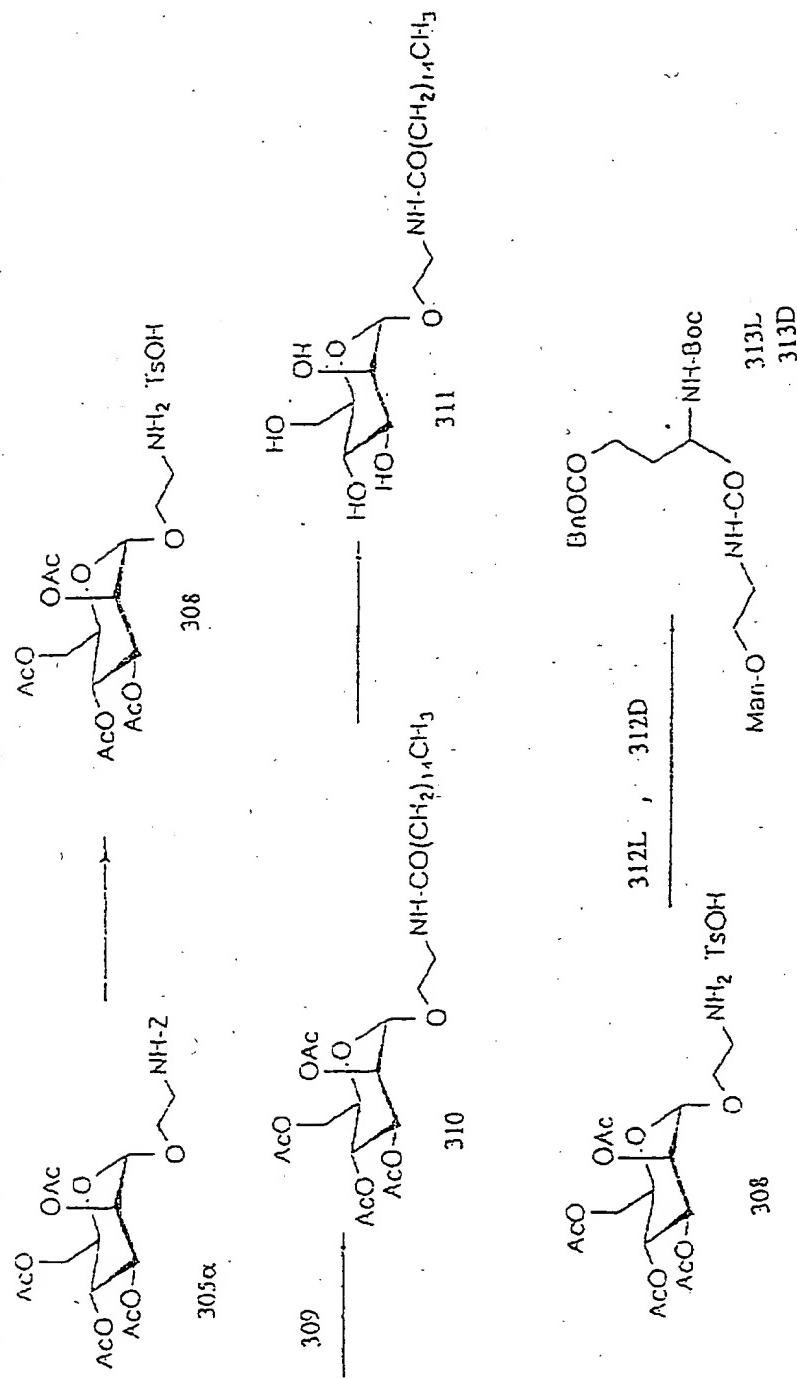


図 3 b

【図3c】

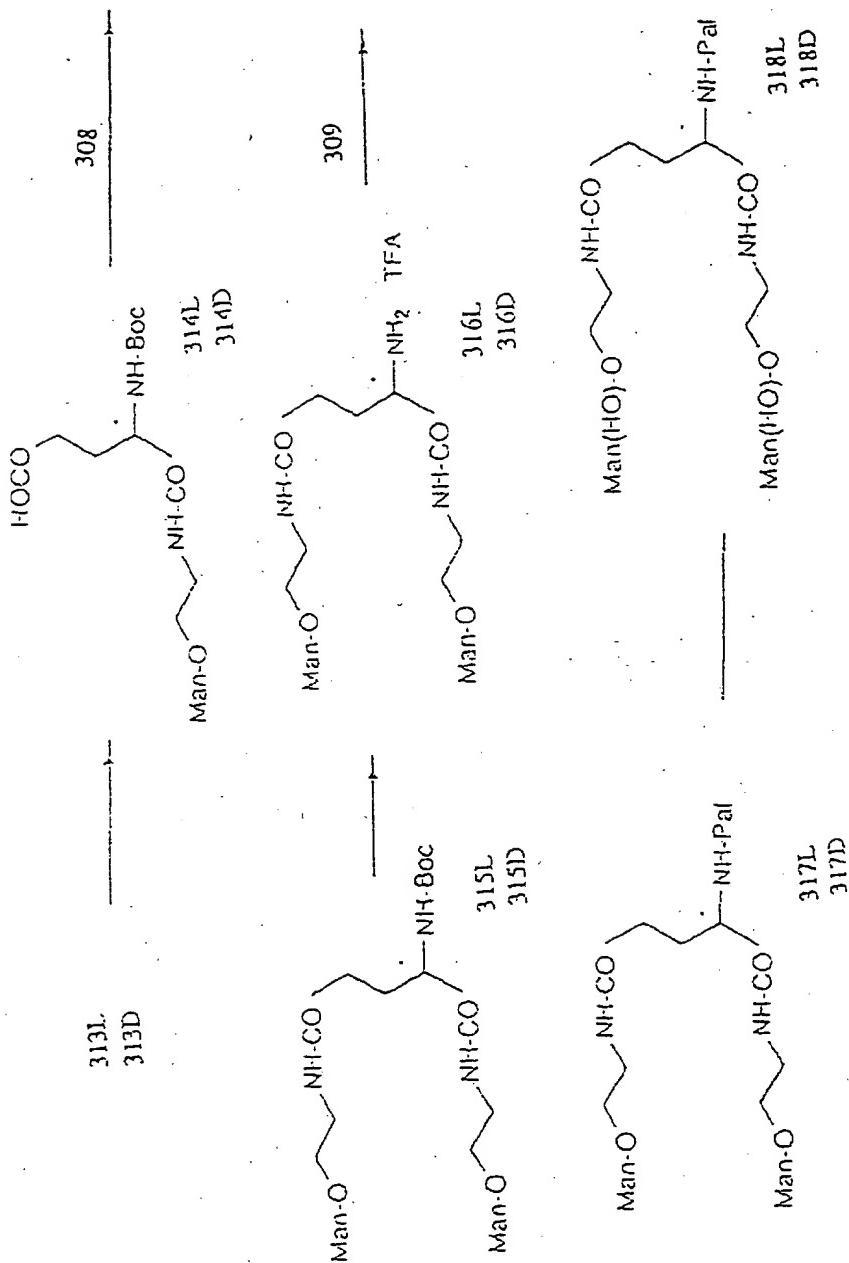


図 3 c

[図 3 d]

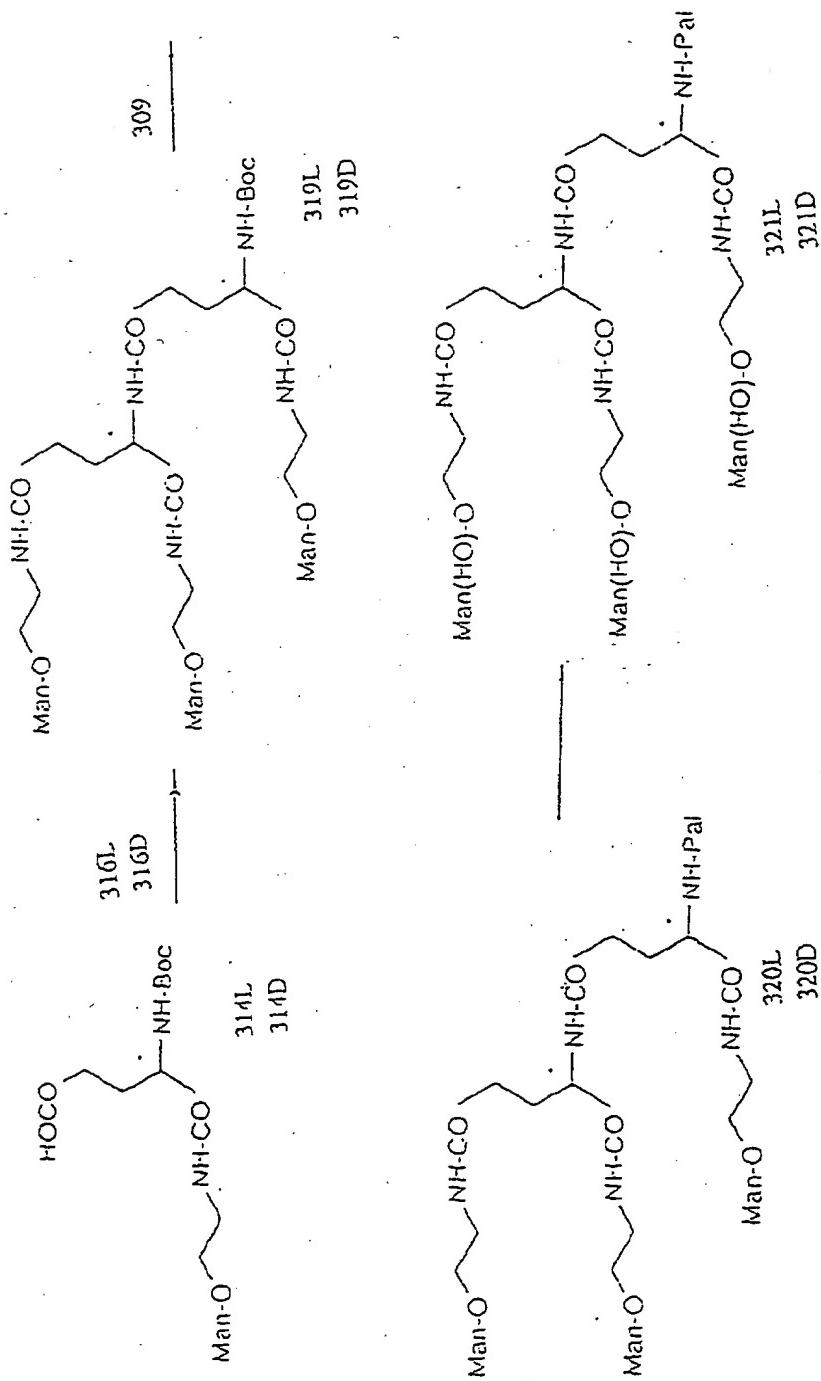
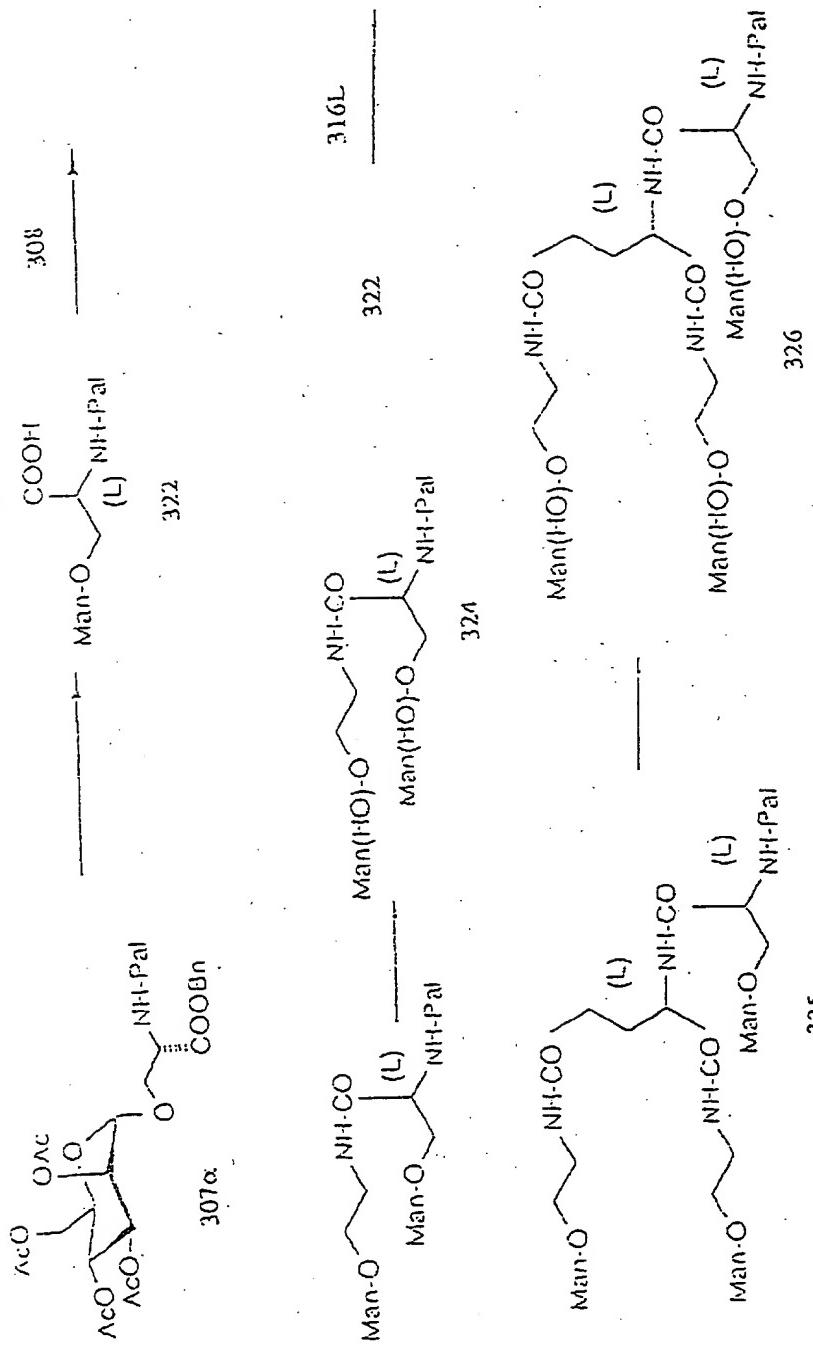


図 3 d

【図3e】



[図] 3 e

【図3g】

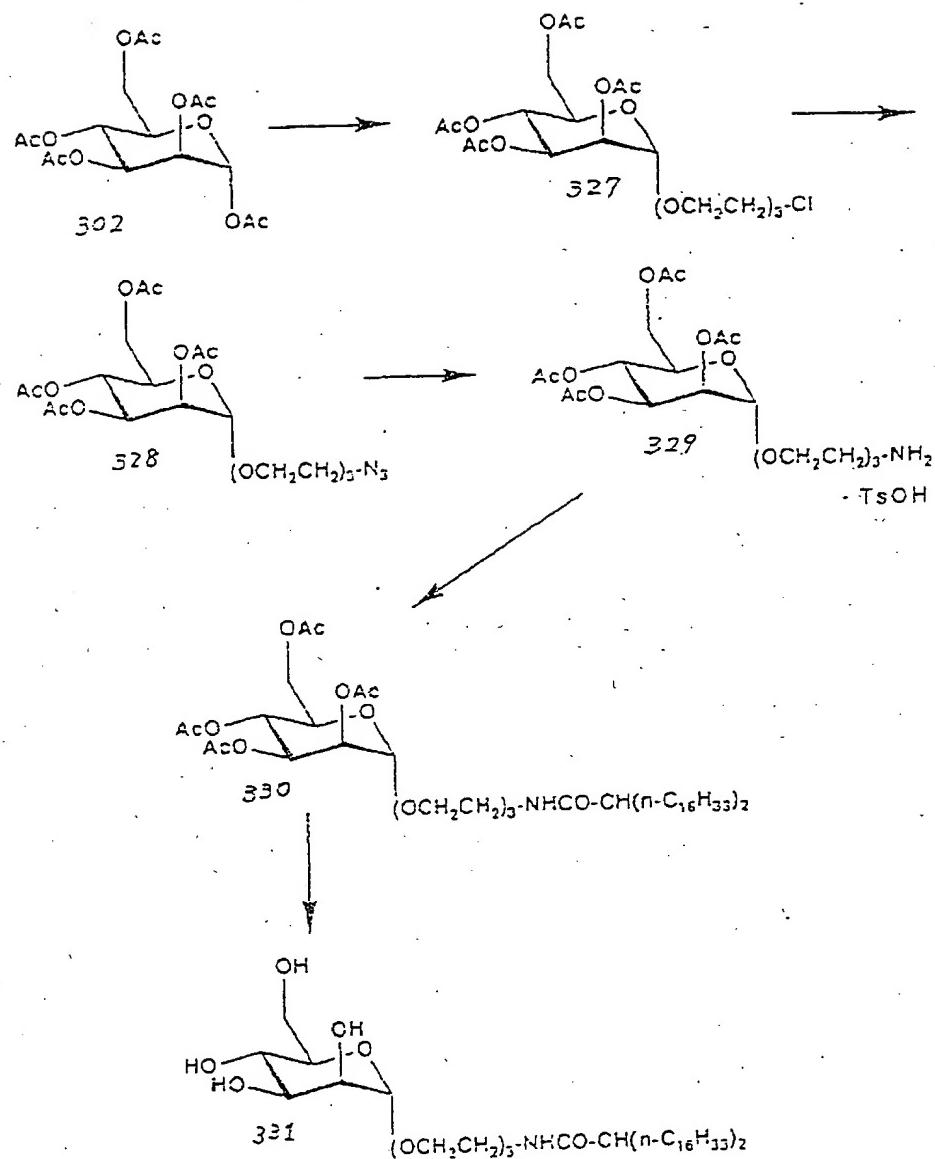


図3g

【図3h】

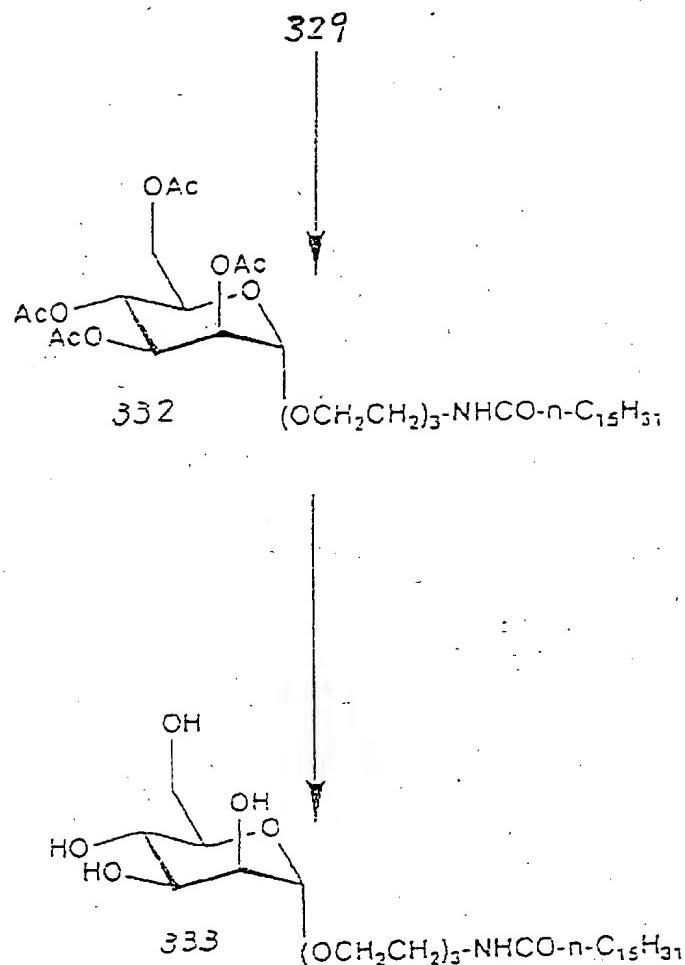
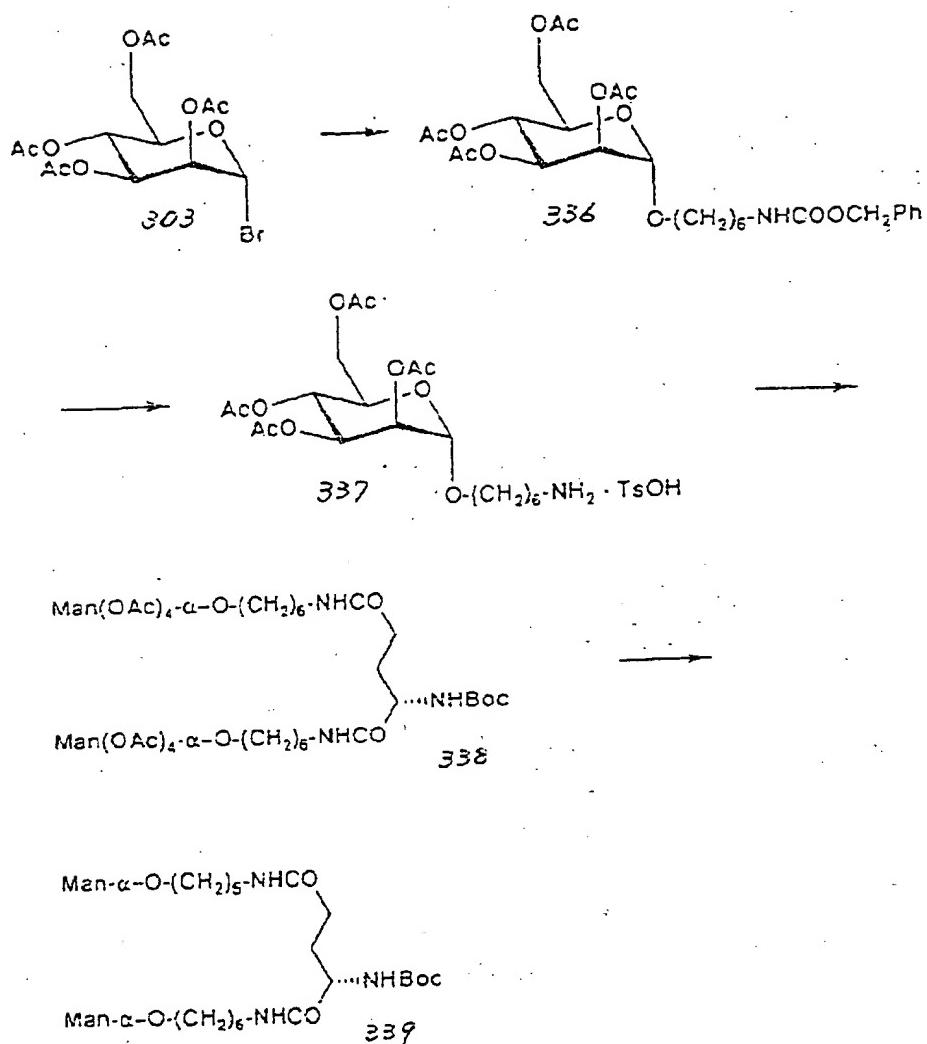


図3h

{☒ 3 i }



三之

[図3j]

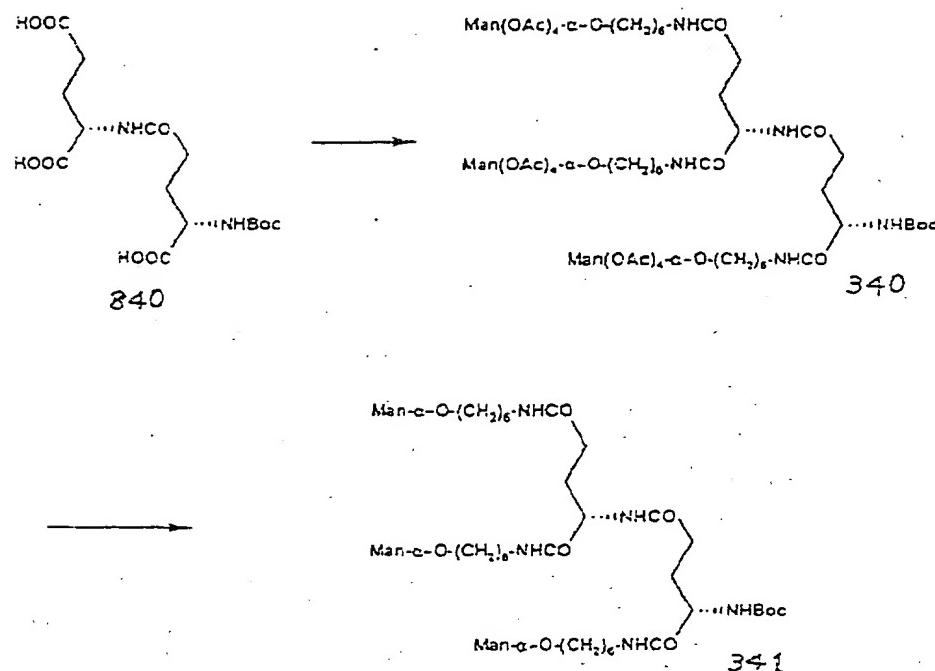


図3j

【図3 k】

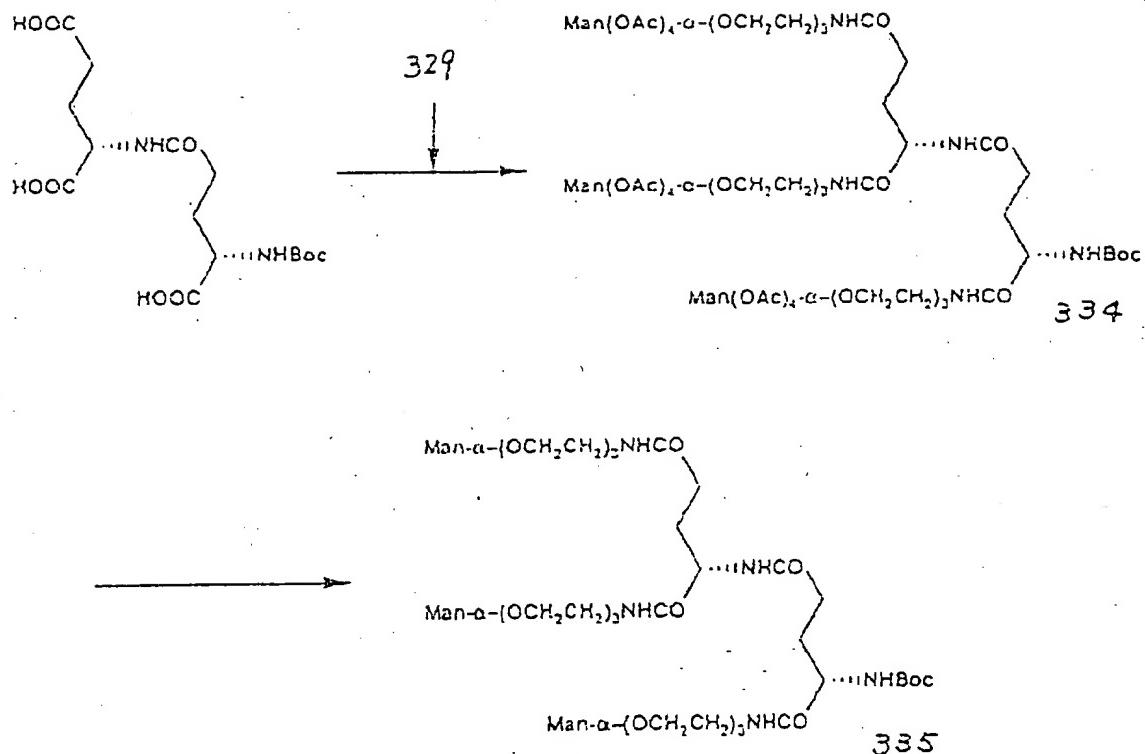


図3k

[図4 a]

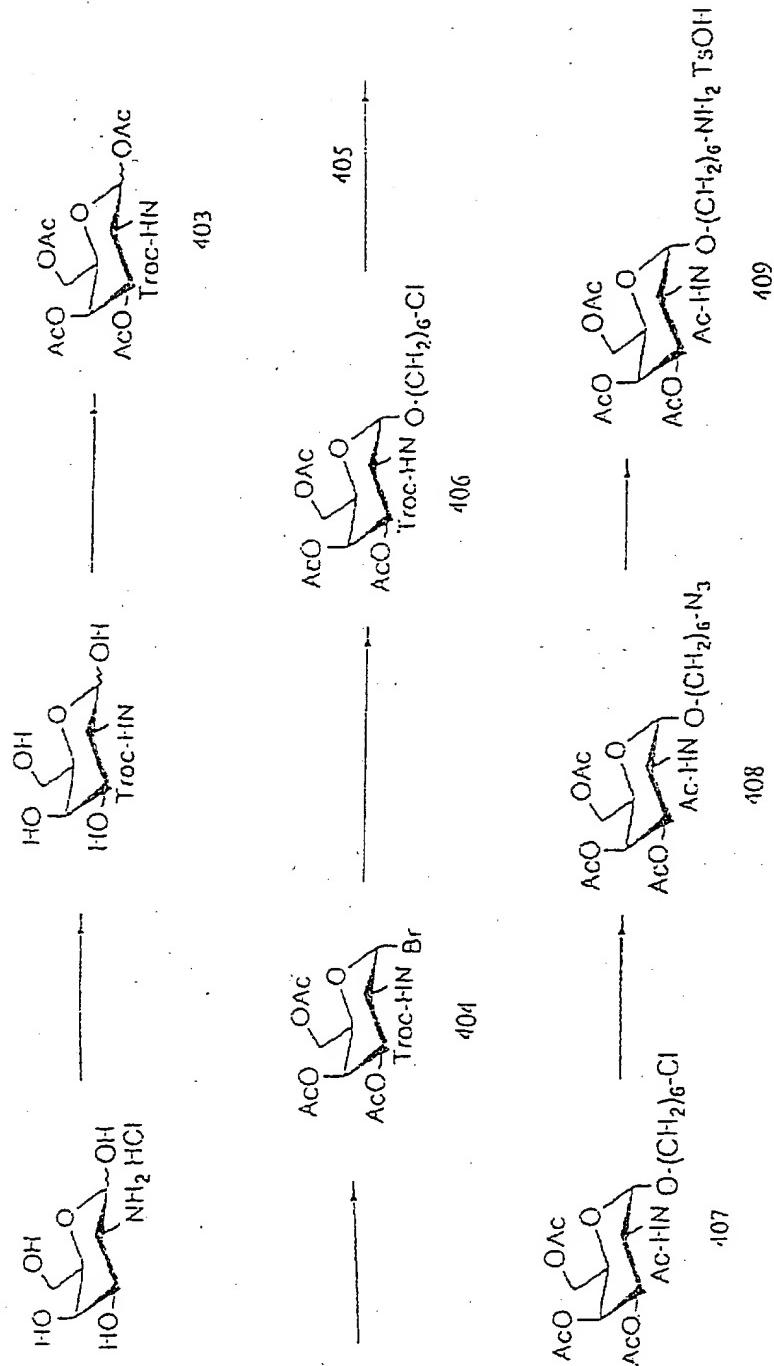
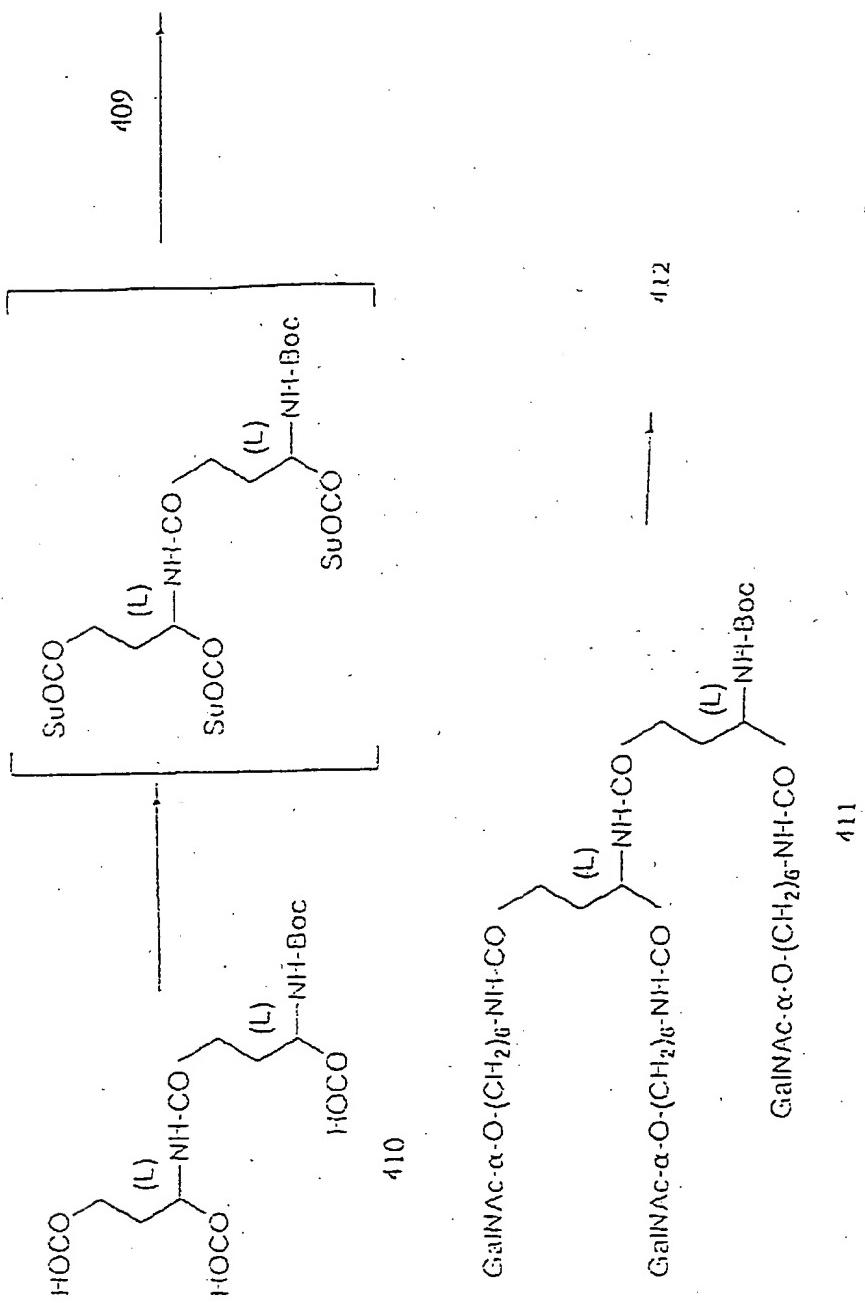


図 4 a

【図4 b】

図4
b

【図5a】

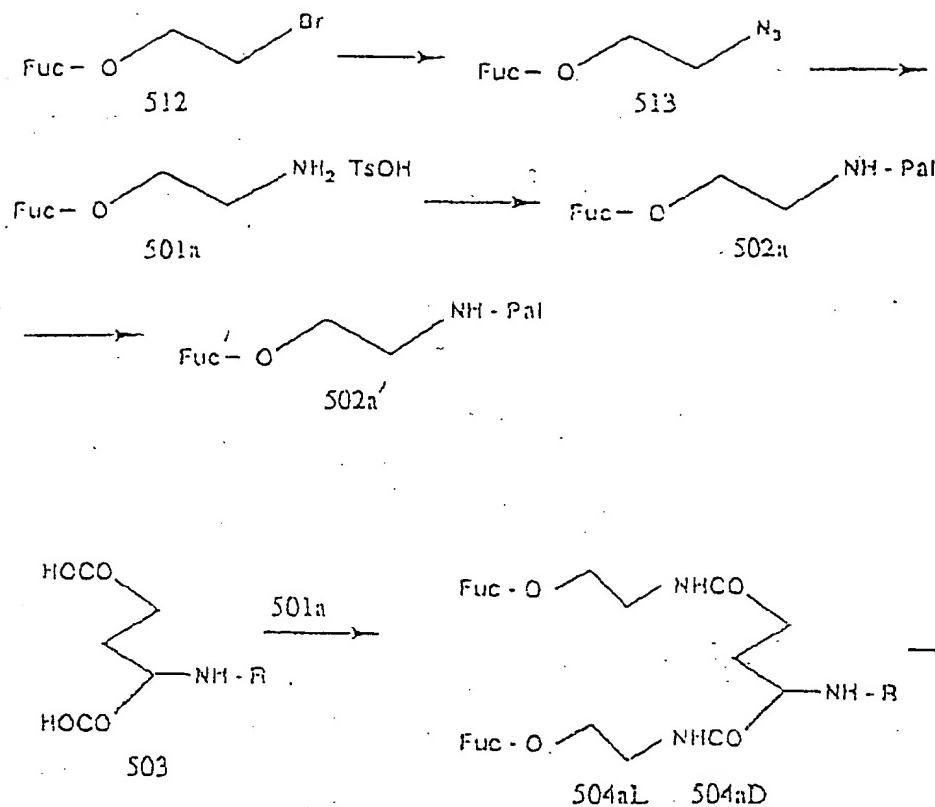


図5a

【図10b】

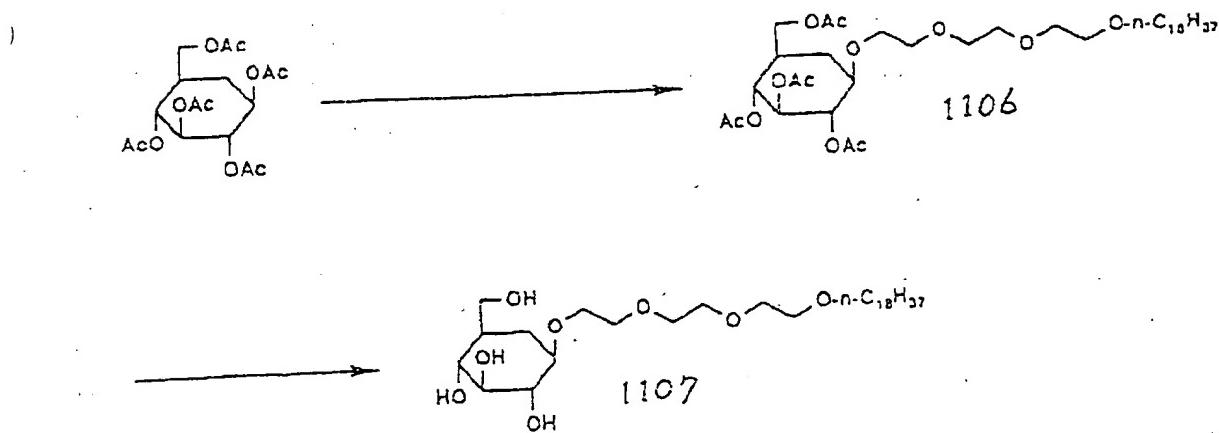
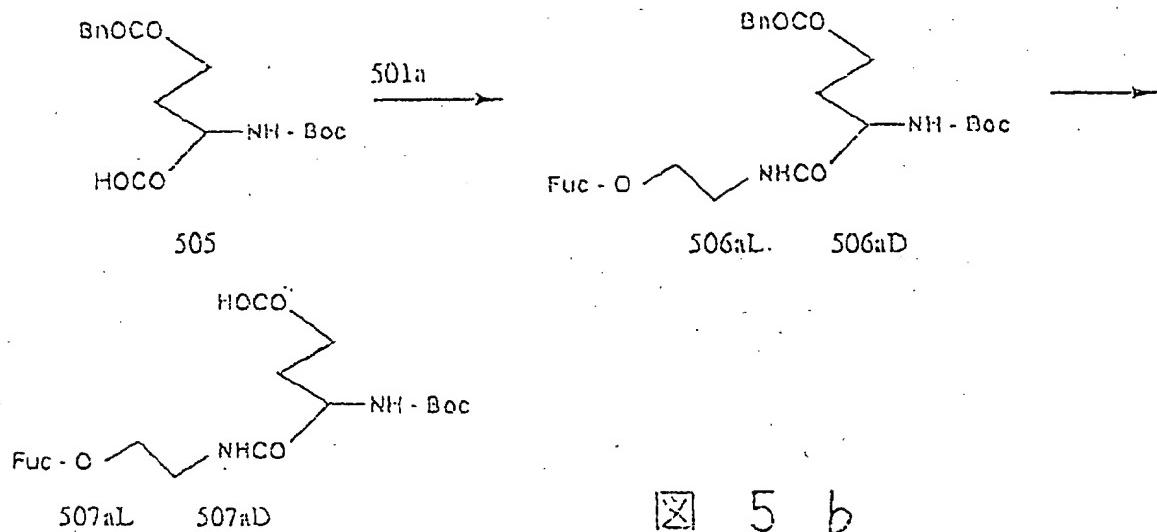
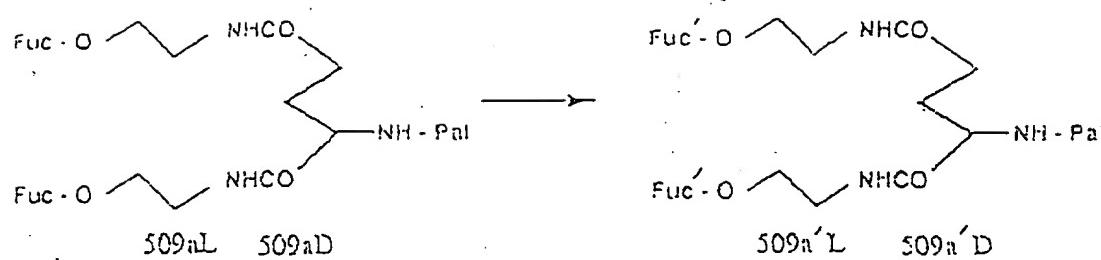


図10b

[図5 b]



☒ 5 b

【図5c】

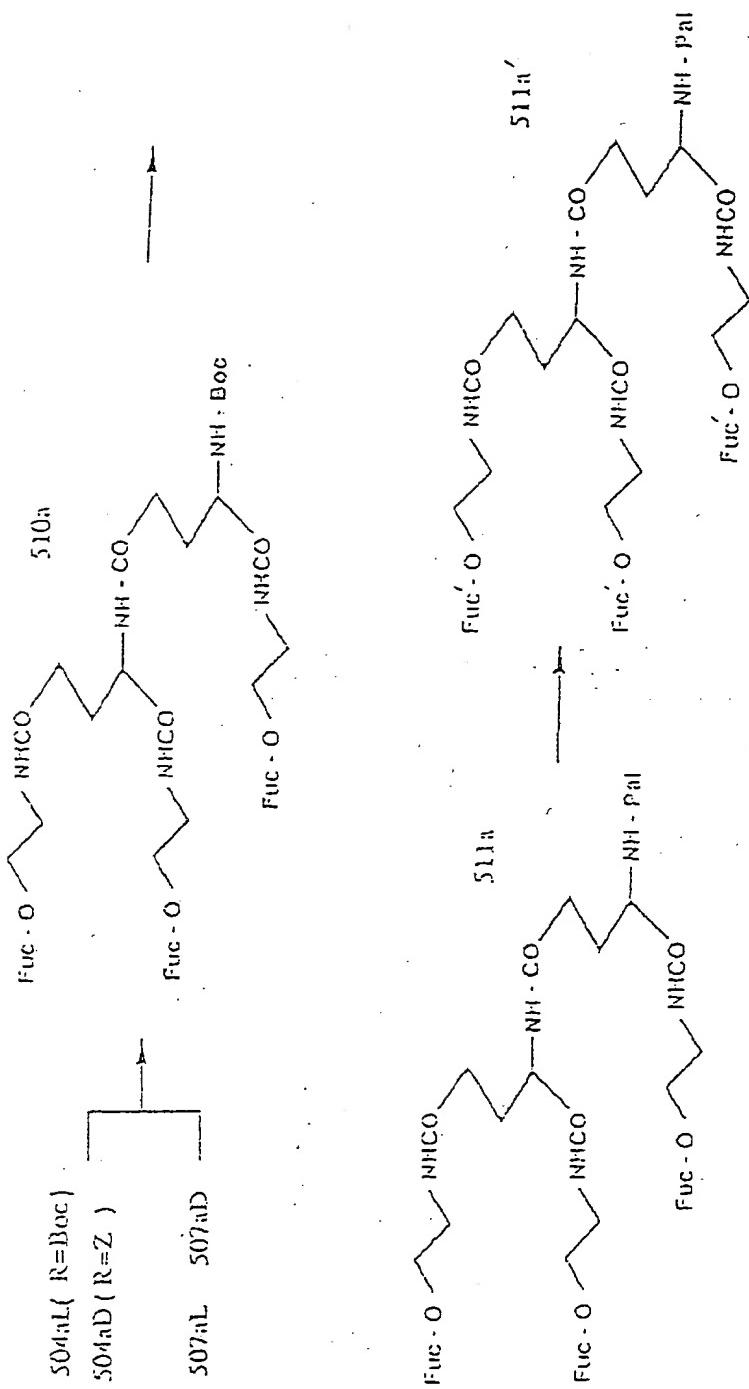


図 5 c

【図5d】

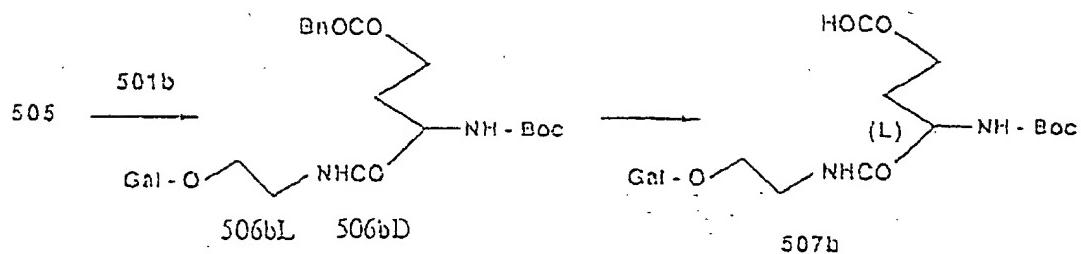
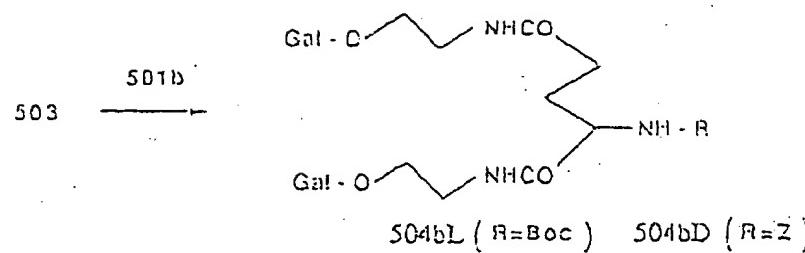
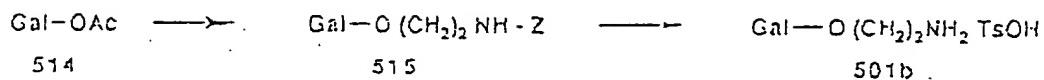


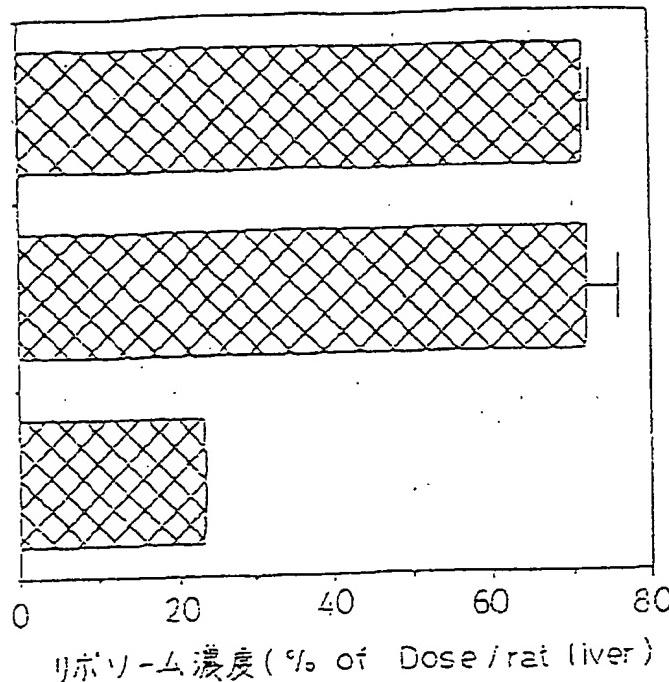
図 5d

【図9b】

検体試料 2

検体試料 1

対照試料



【図5e】

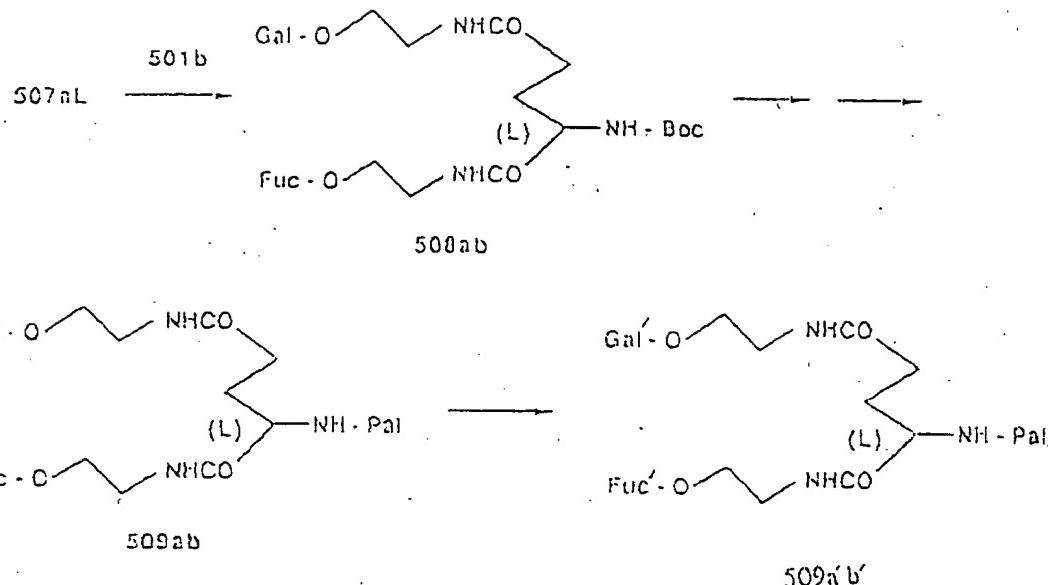


図 5 e

【図6】

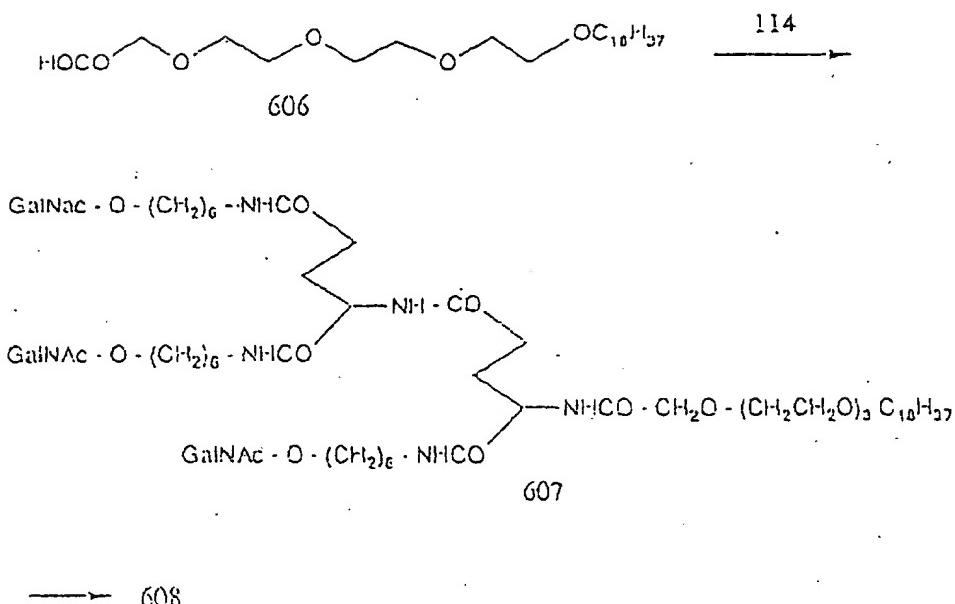


図 6

[図5 f]

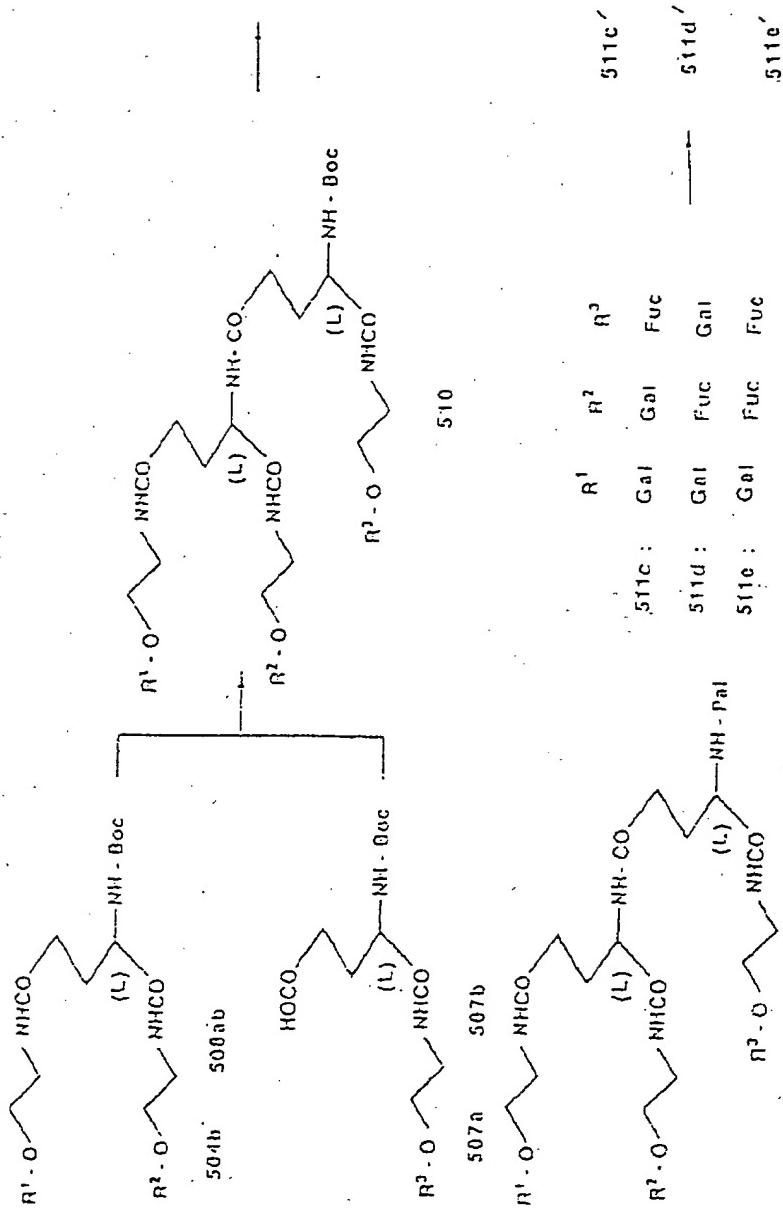


図 5 f

【図5h】

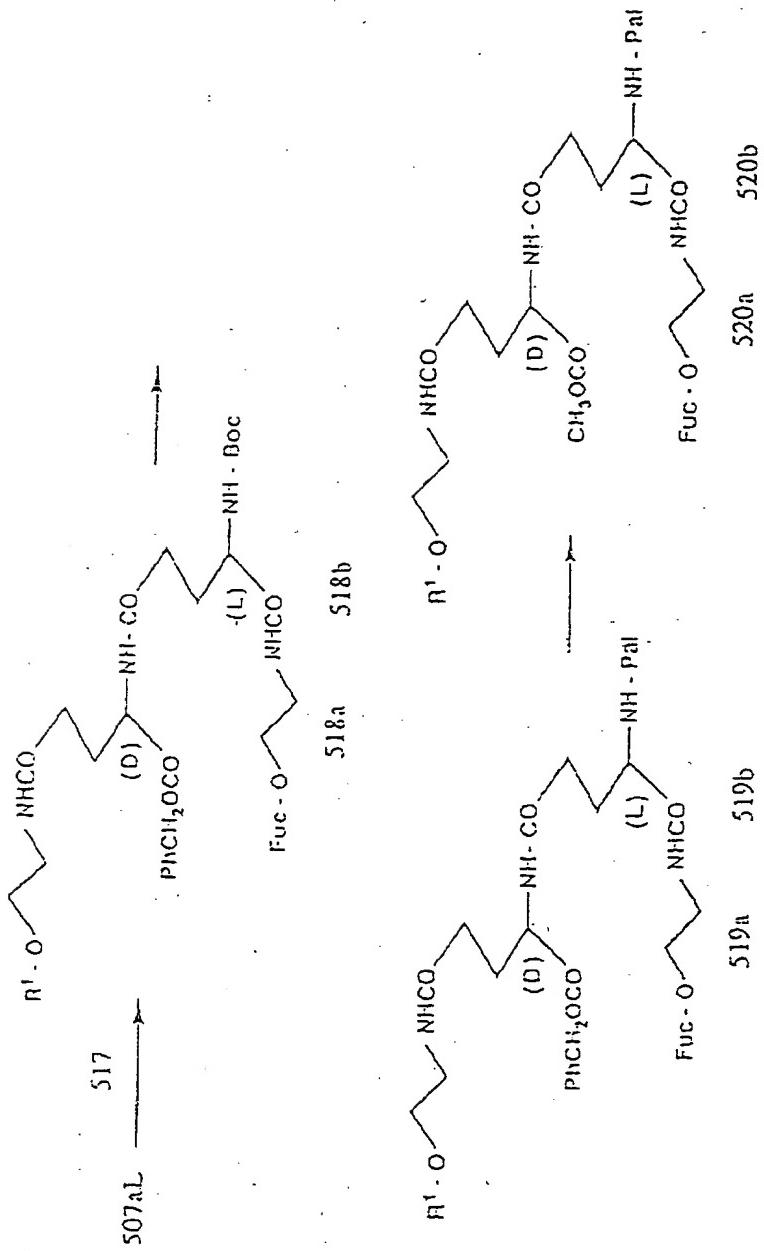


図 5h

【図5 i】

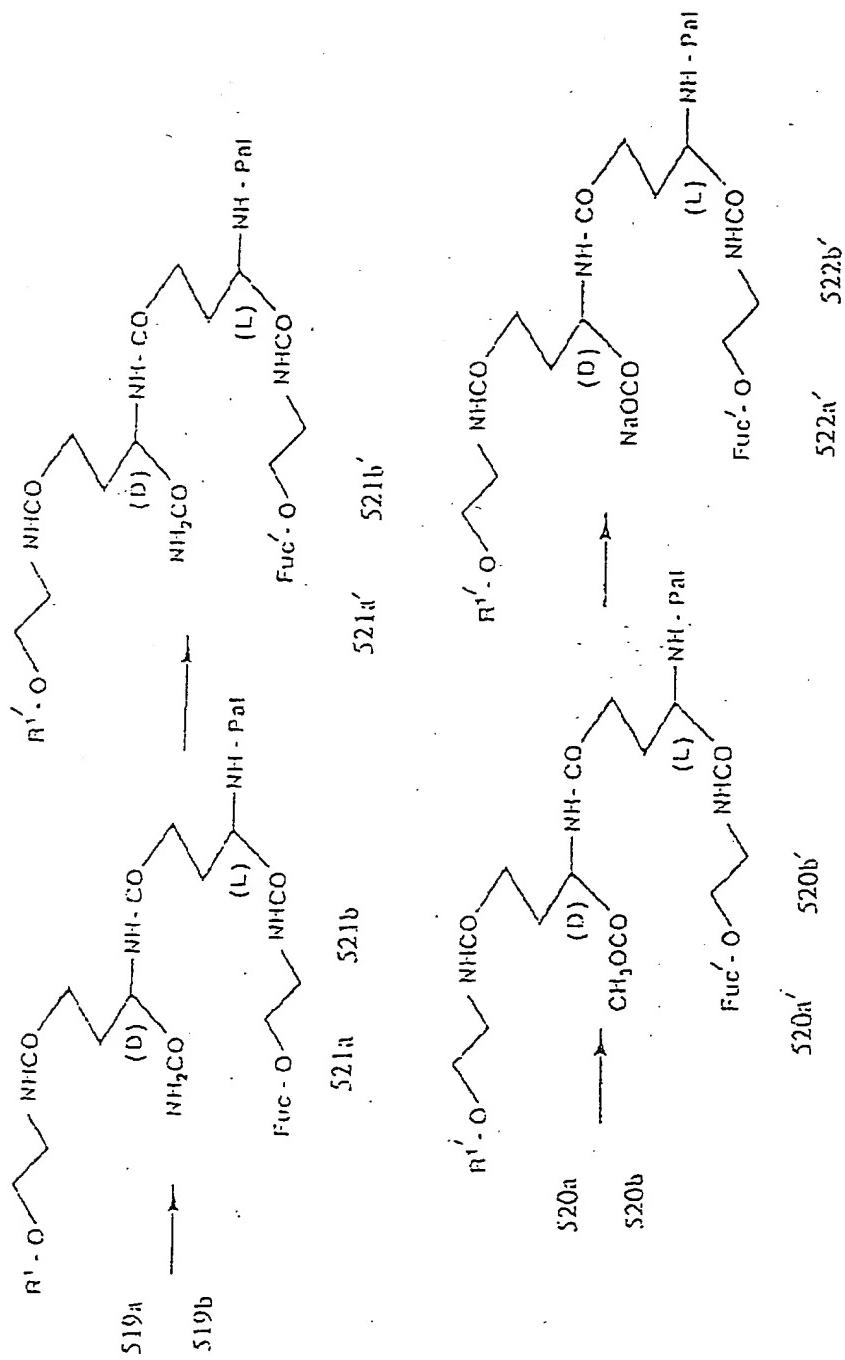


図 5 i

【図 5 j】

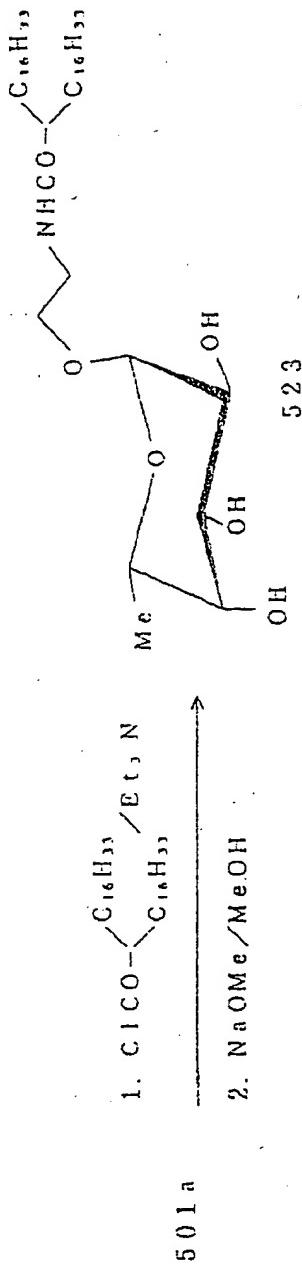


図 5 j

【図 7 c】

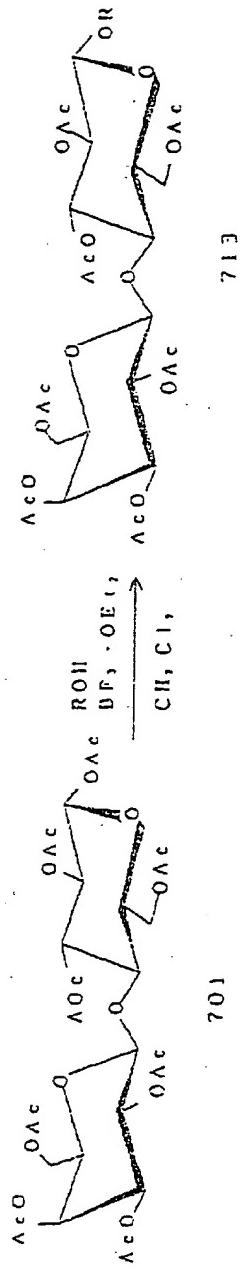


図 7 c

[図5k]

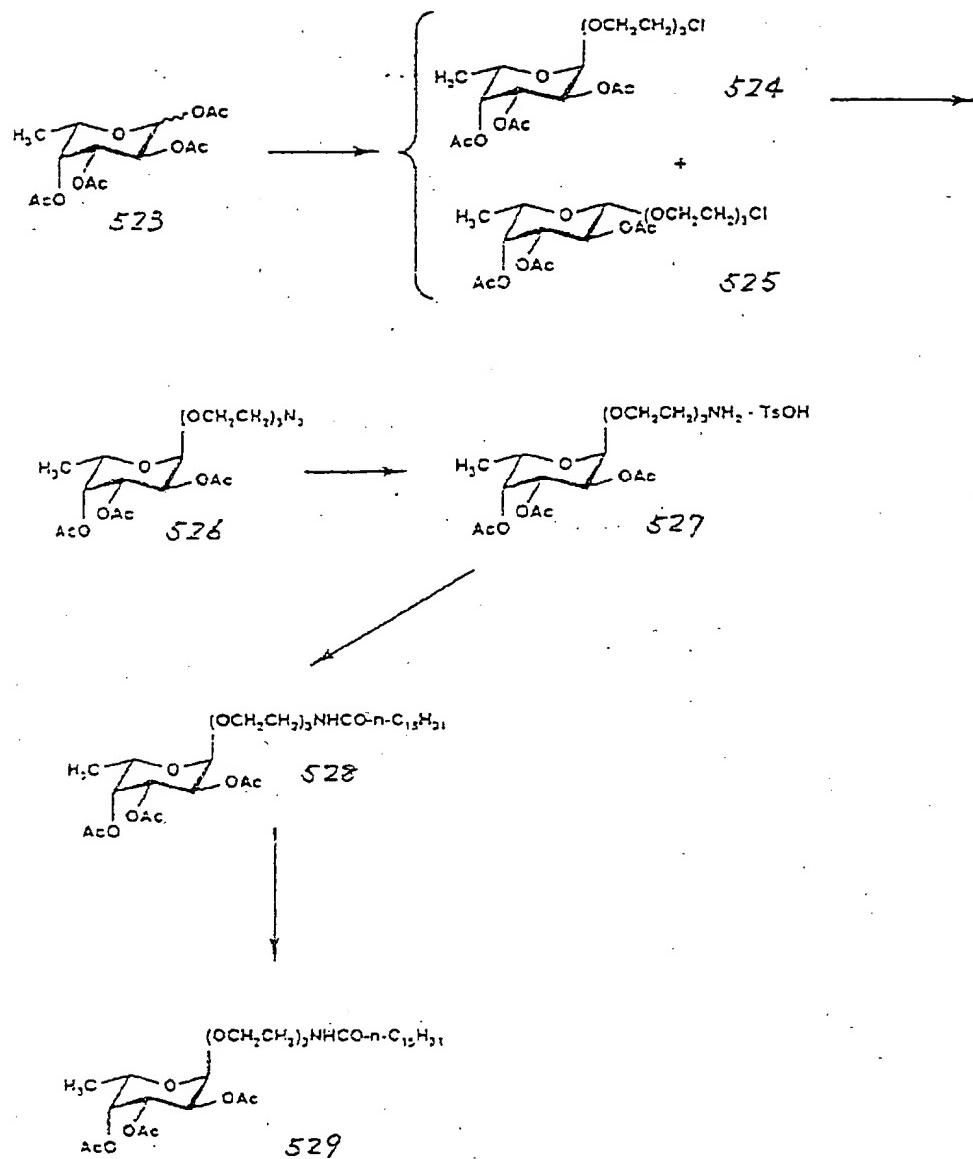


図5k

【図51】

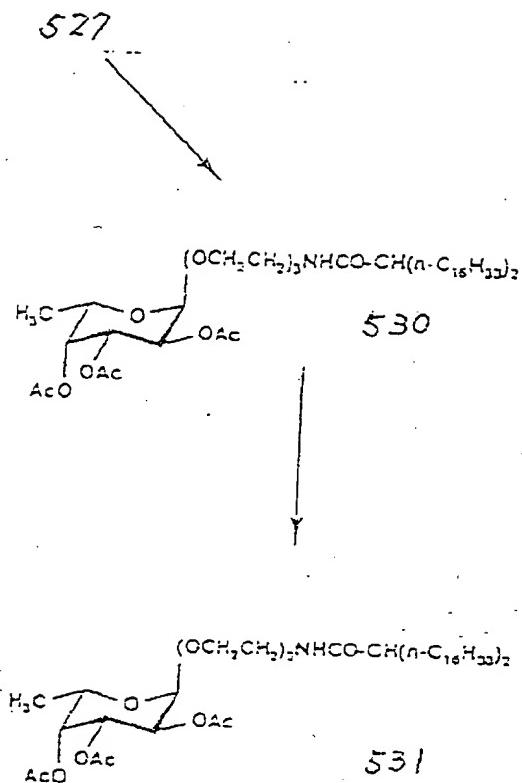


図51

[図5m]

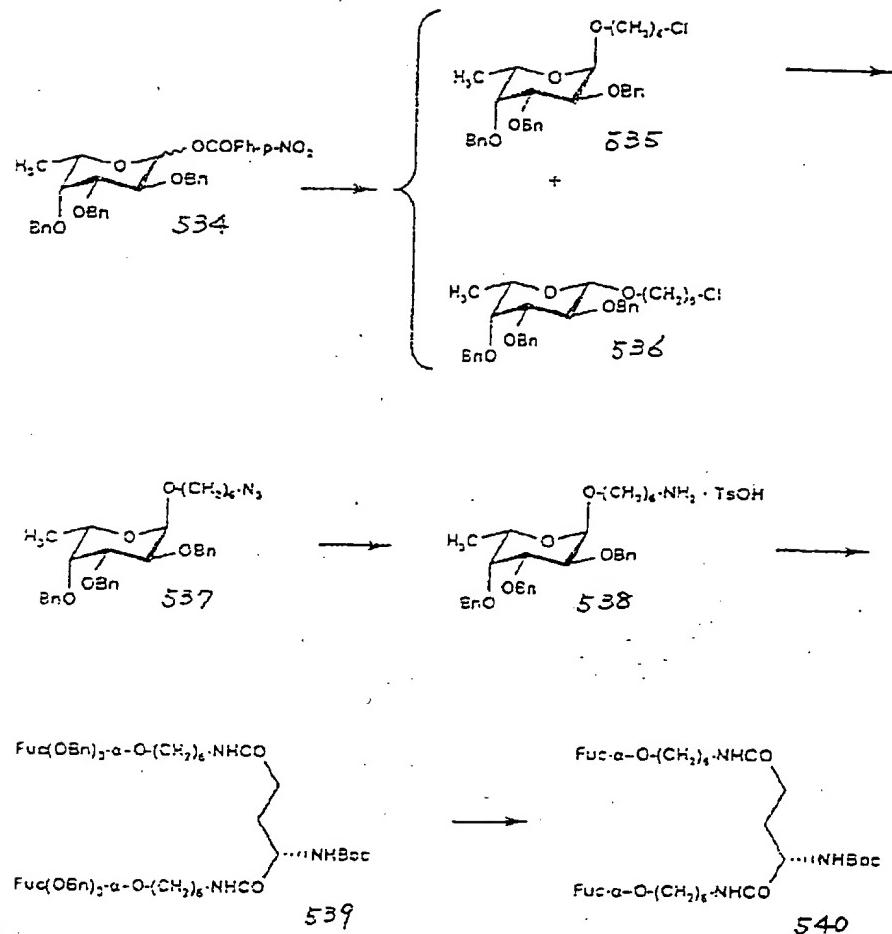


図5m

[図 7 a]

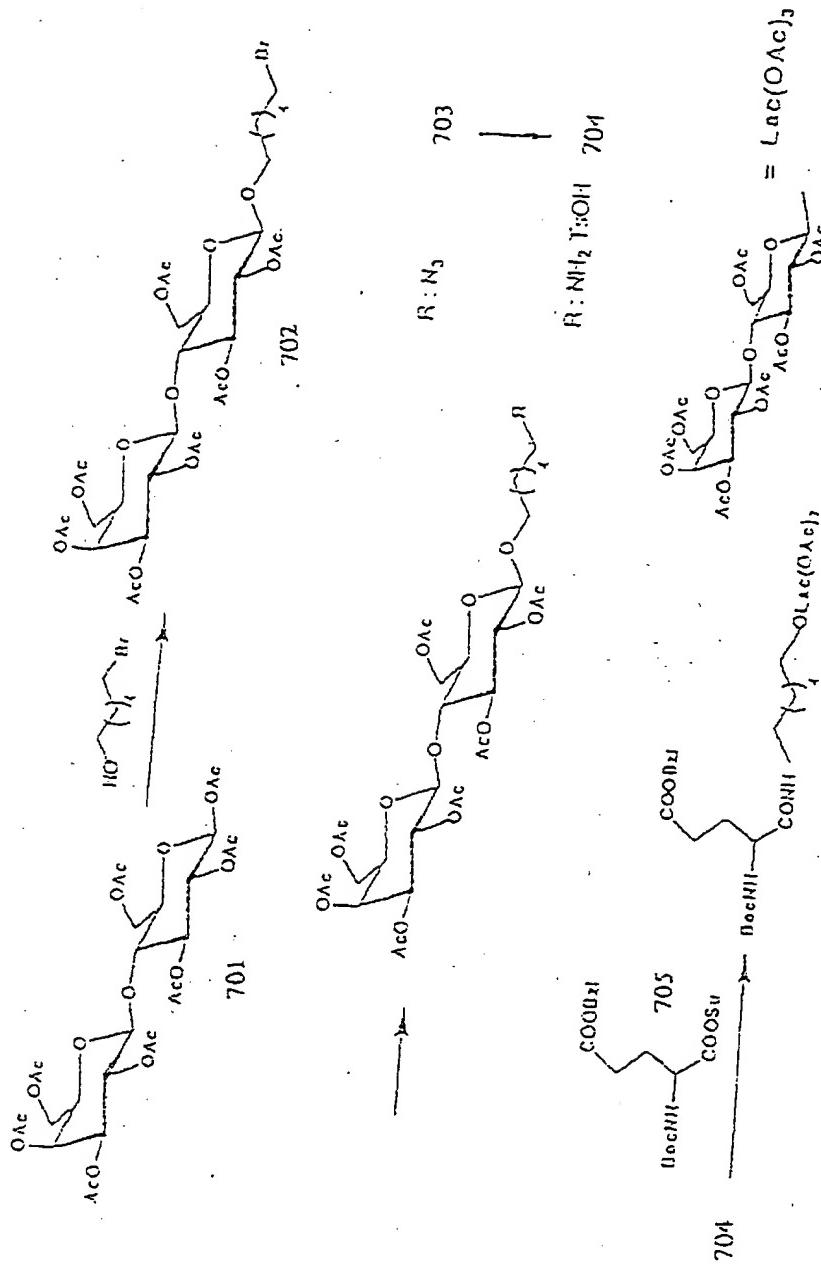
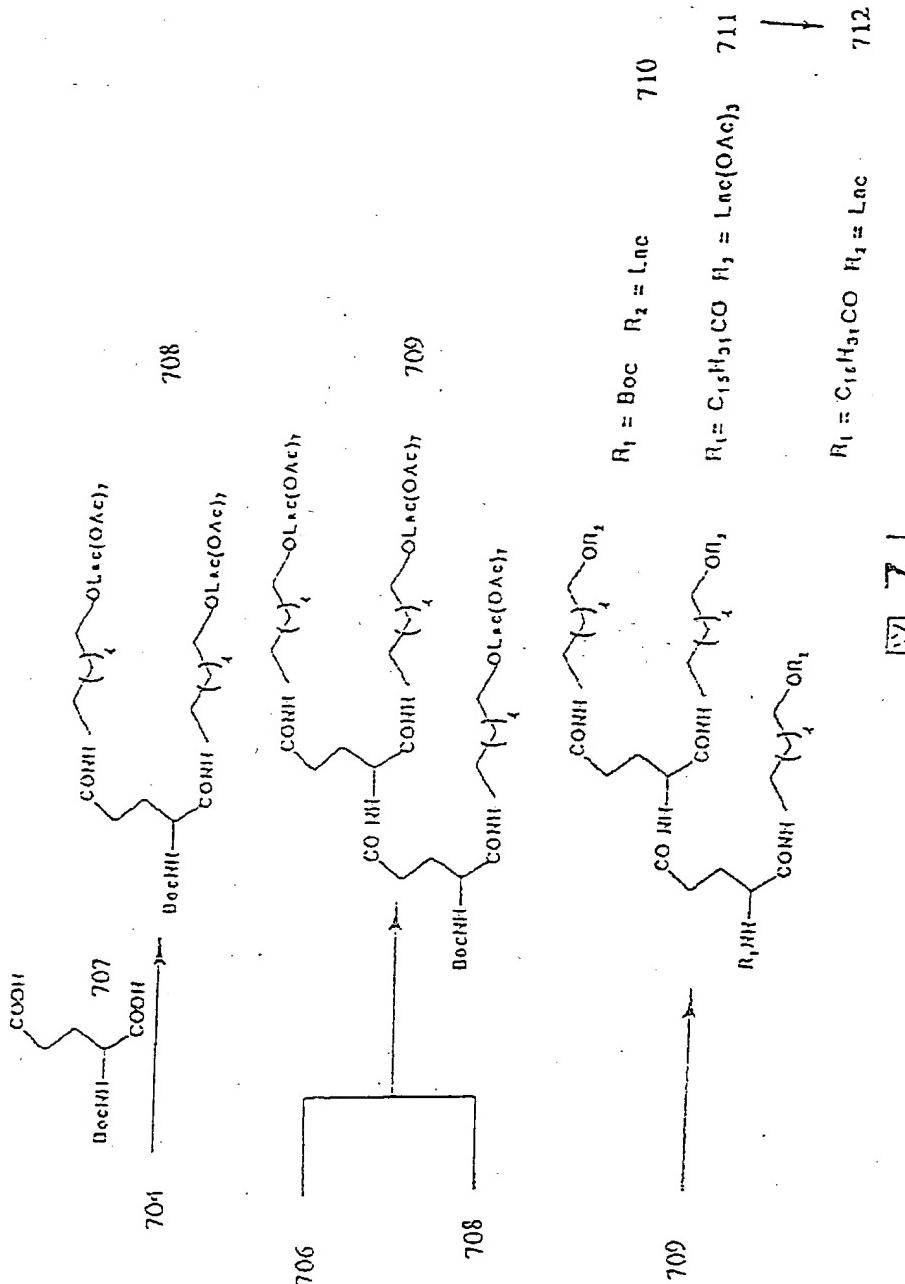


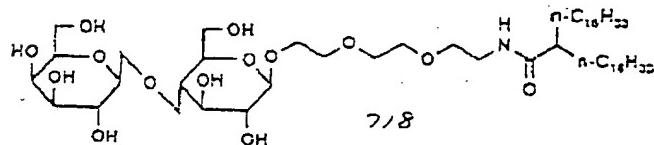
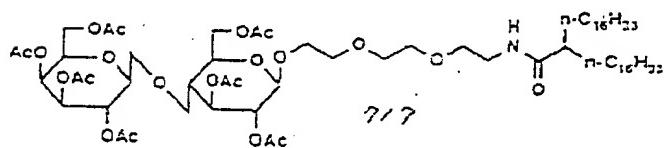
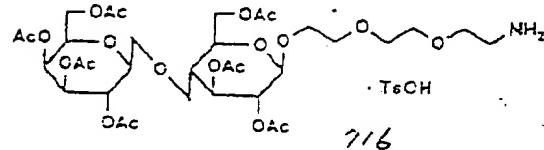
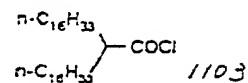
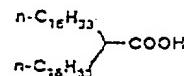
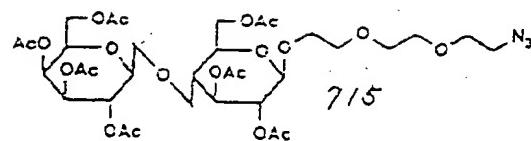
図 7 a

【図 7 b】



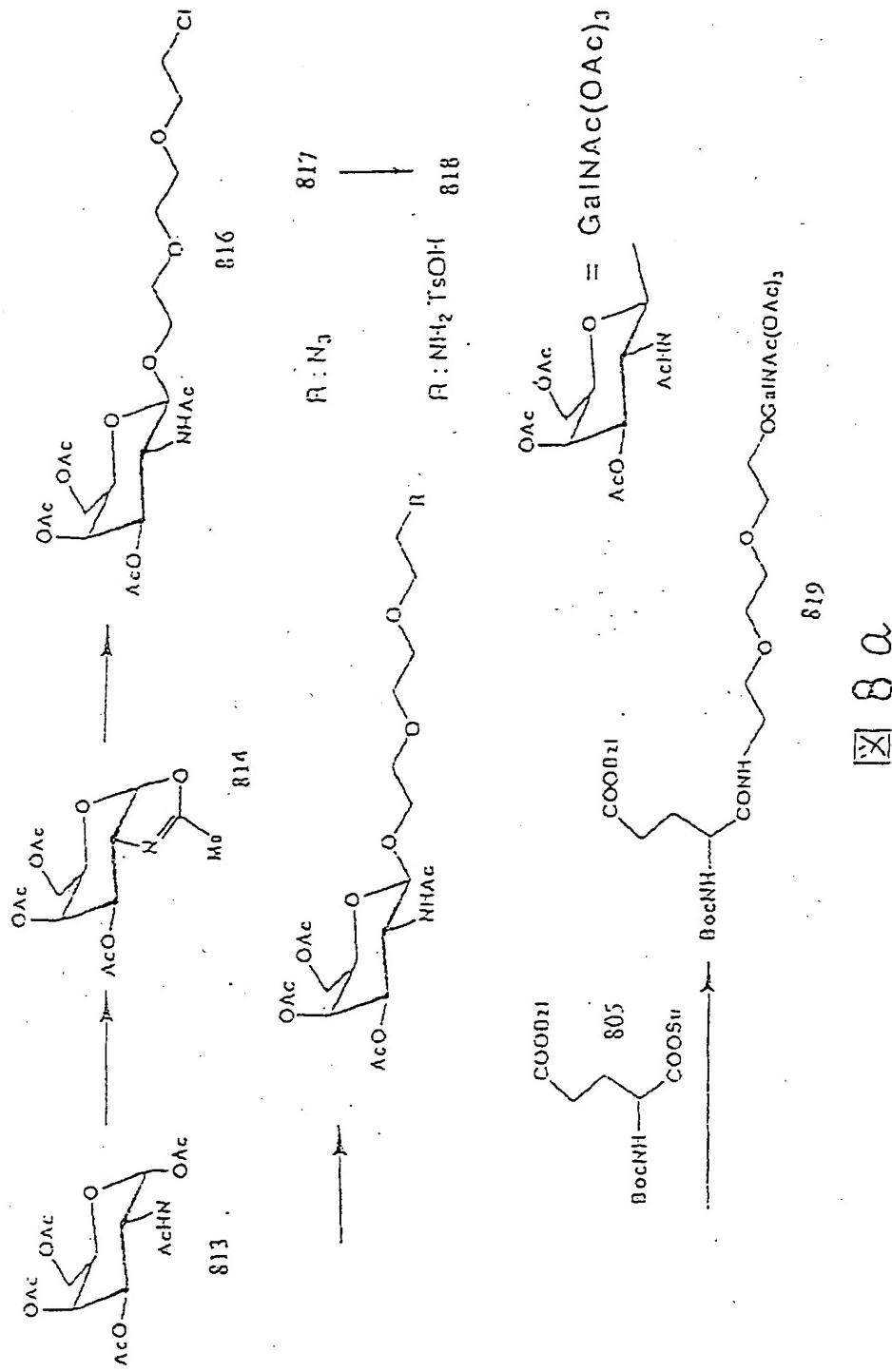
[図 7 d]

701

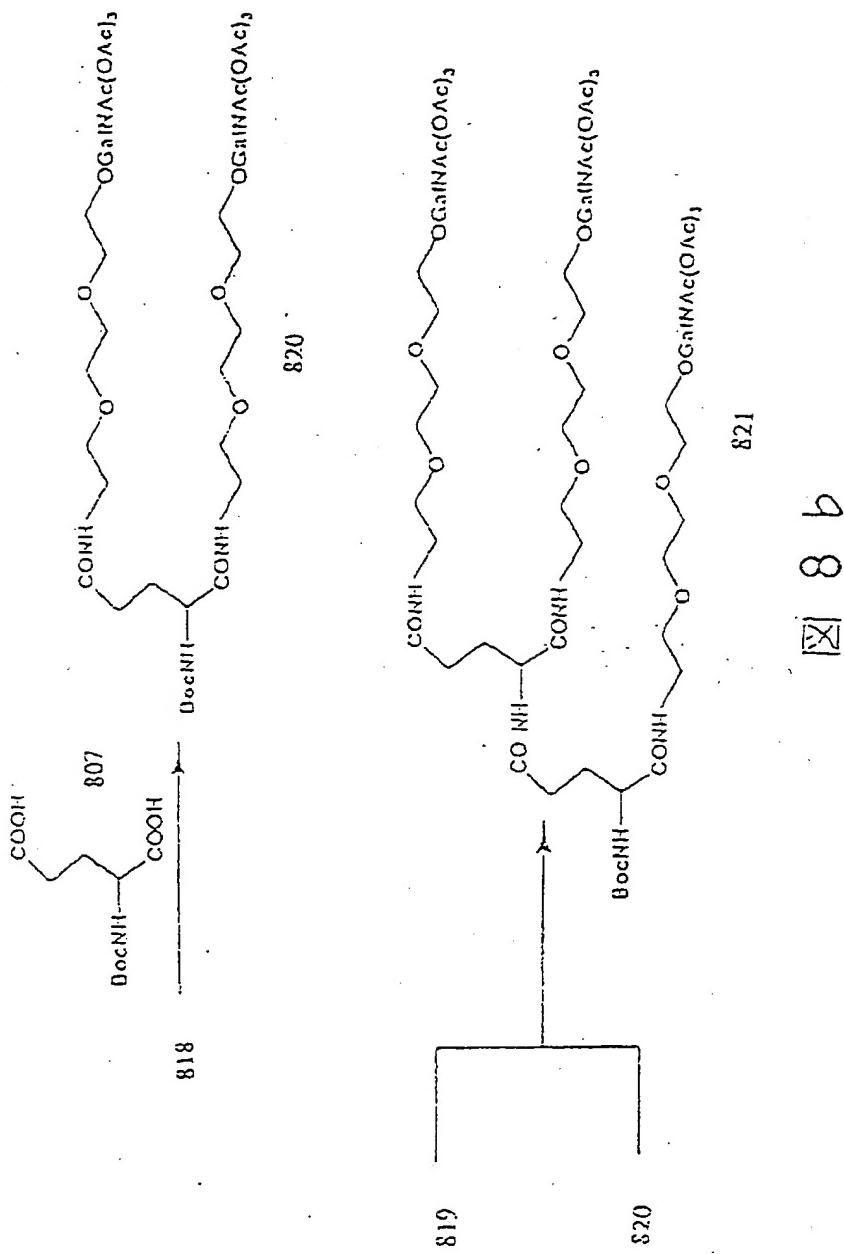


⊗ 7d

【図8a】



【図 8 b】



【図8c】

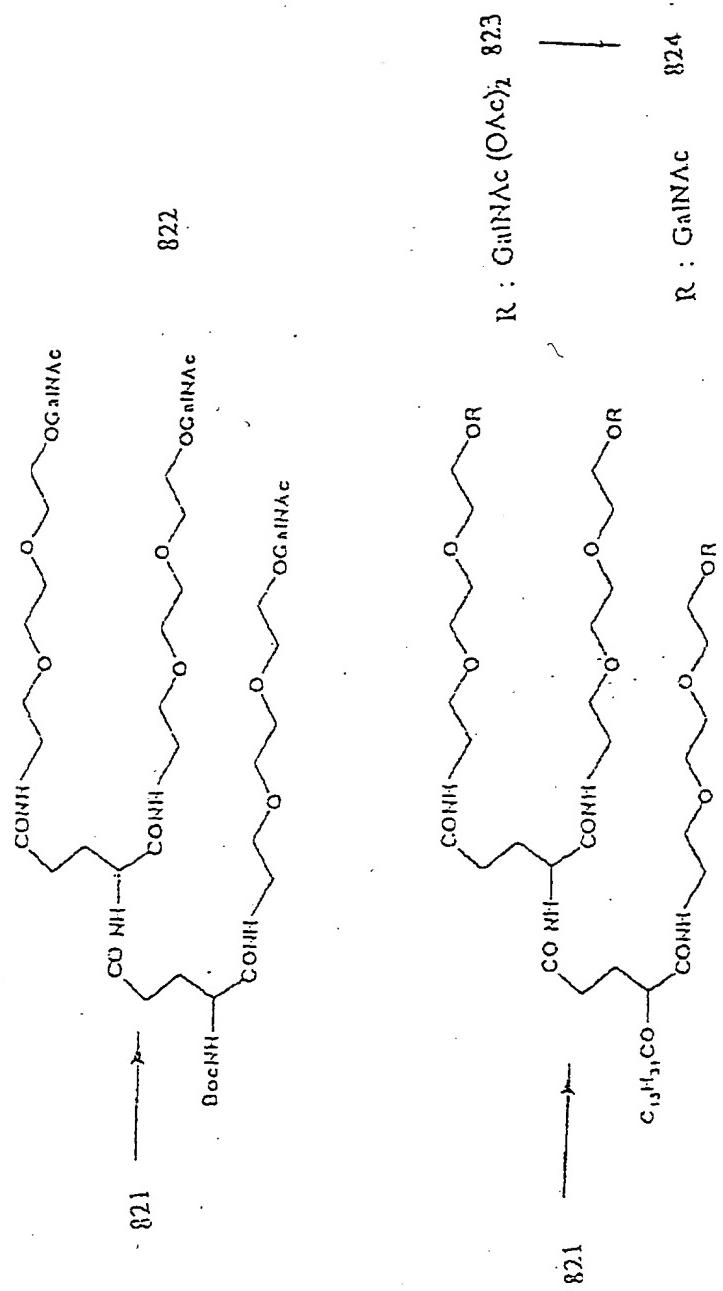
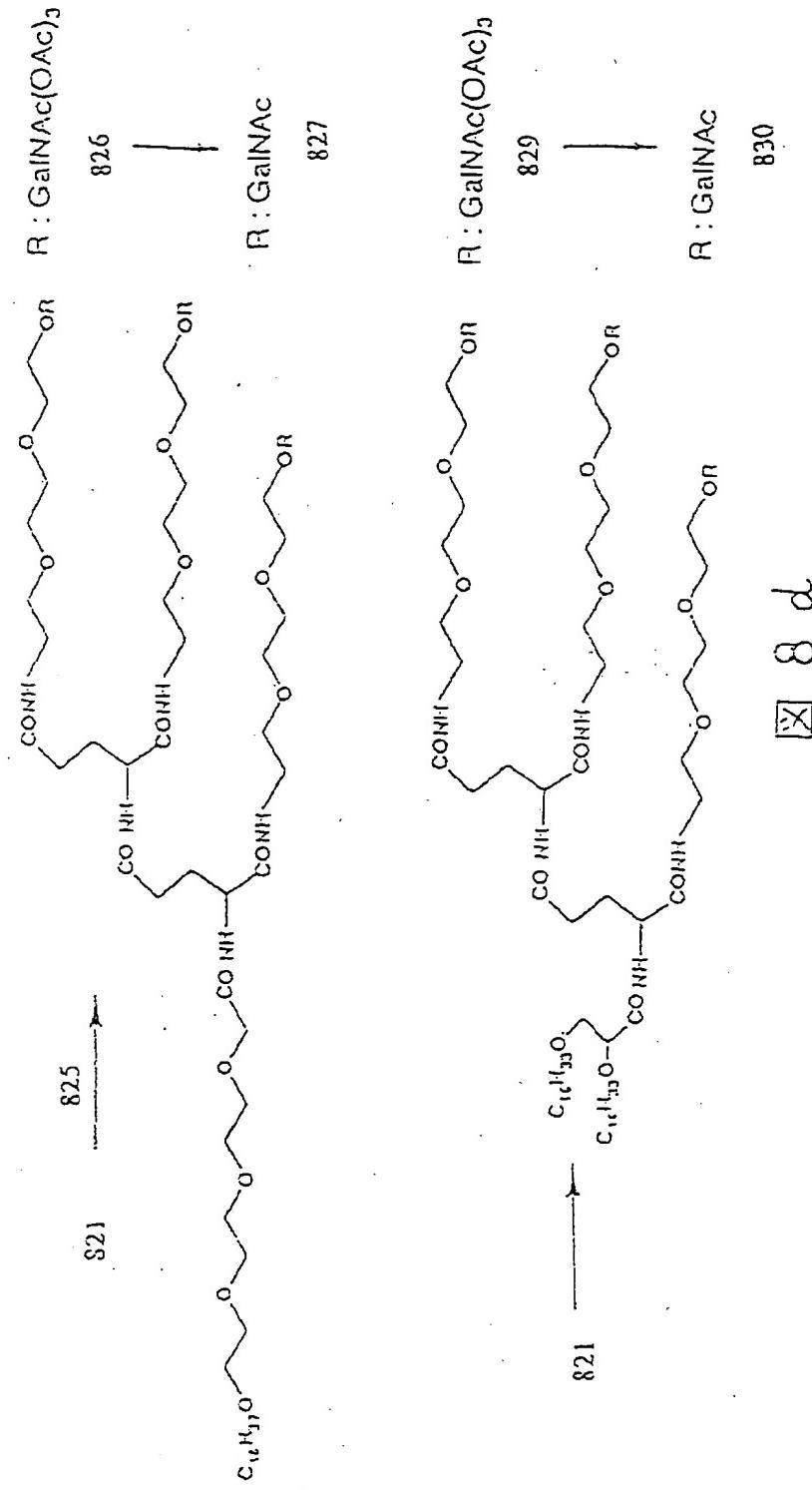


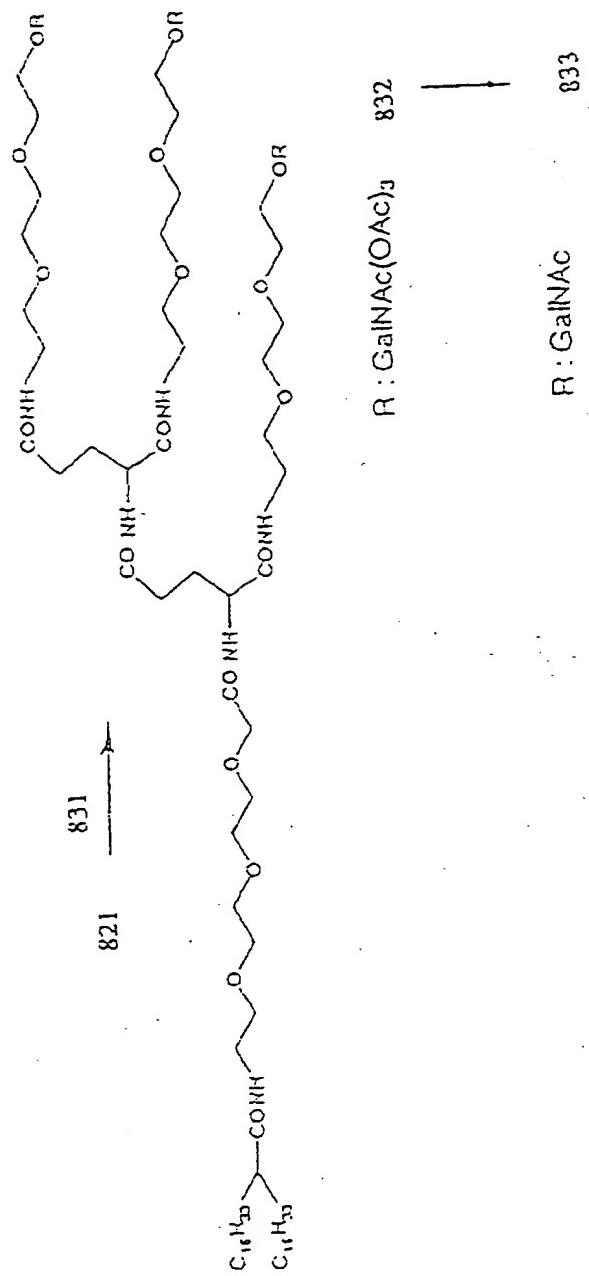
図 8 c

[図8 d]



[図8 d]

【図 8 e】



[2] 8 e

【図8f】

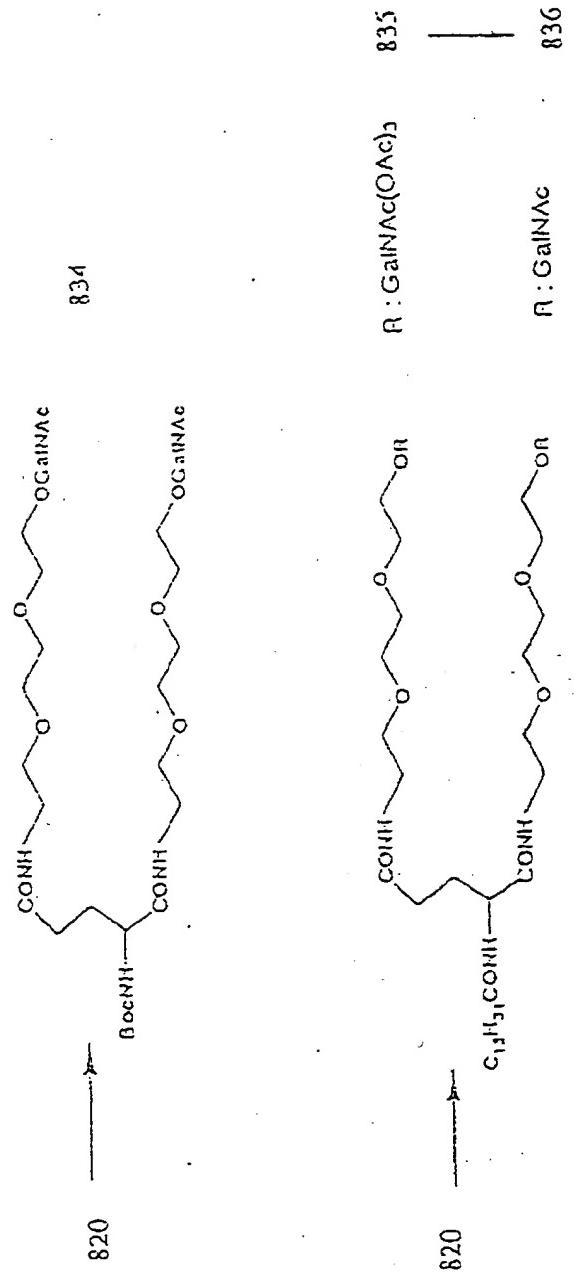


図 8 f

【図8g】

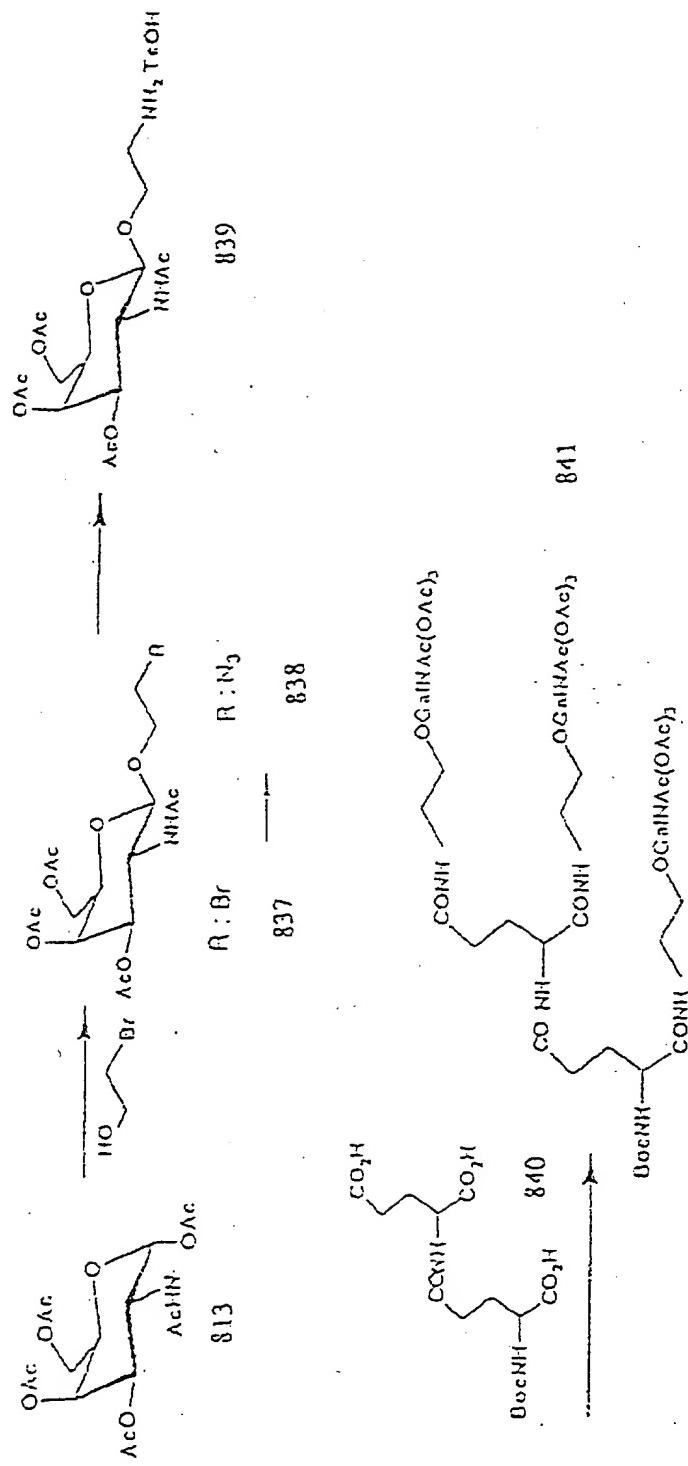
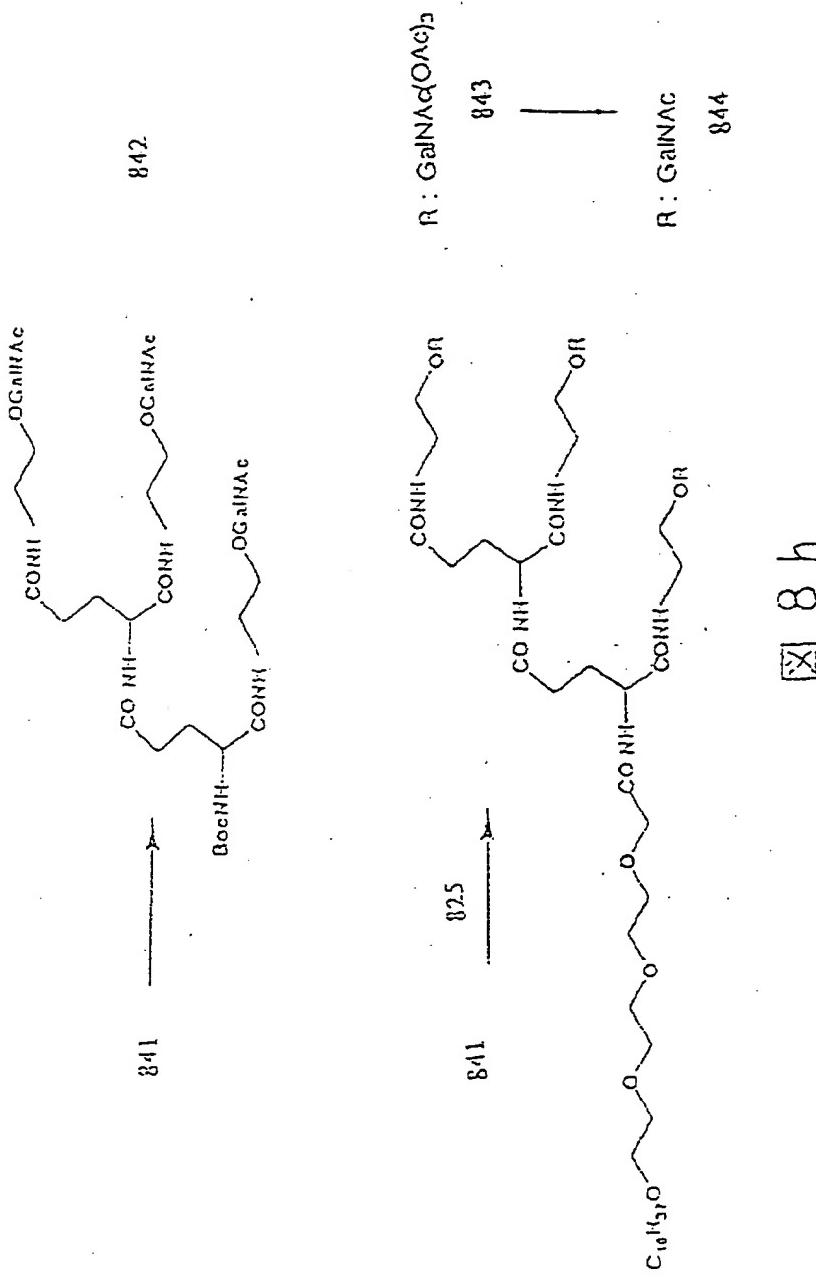
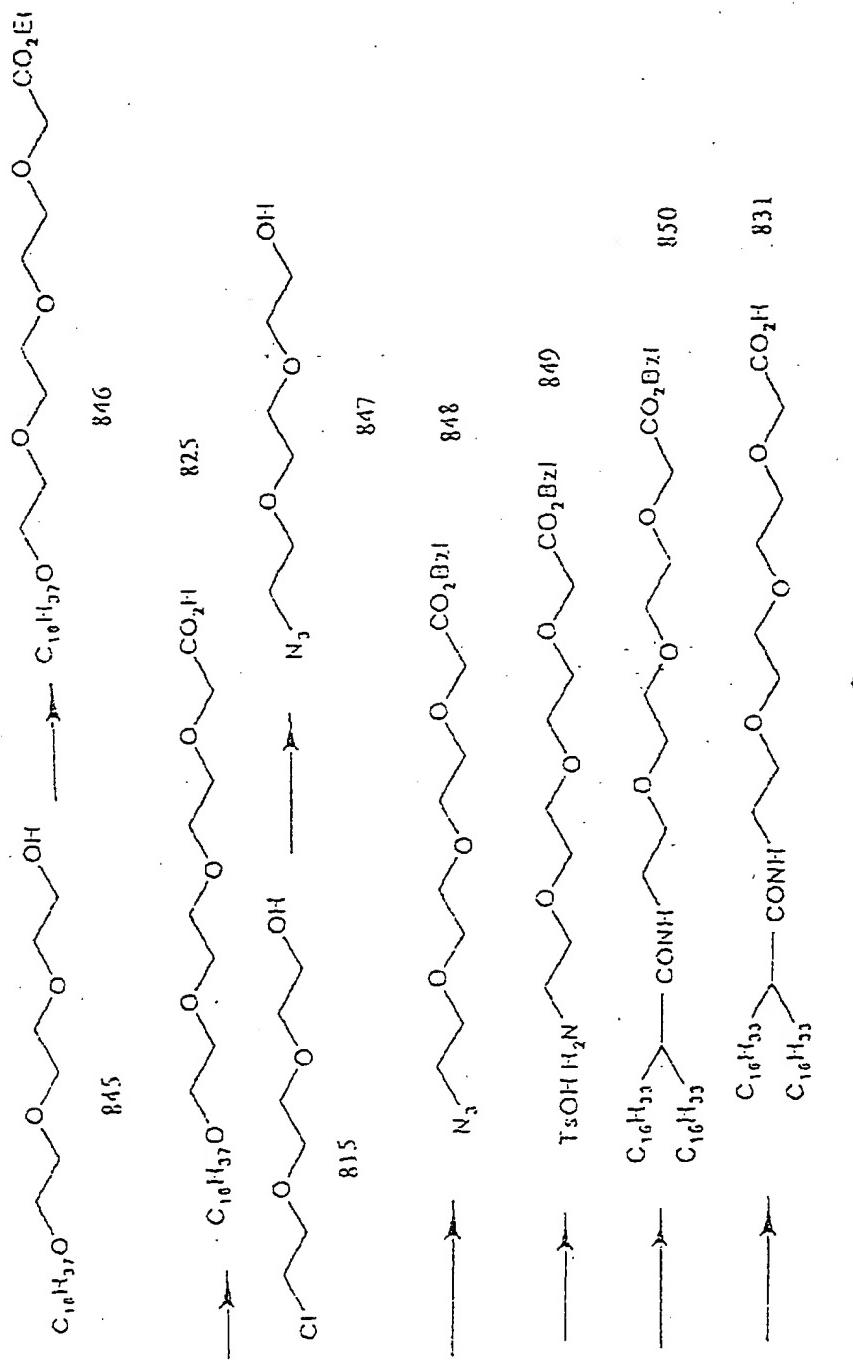


図 8 g

[図 8 h]

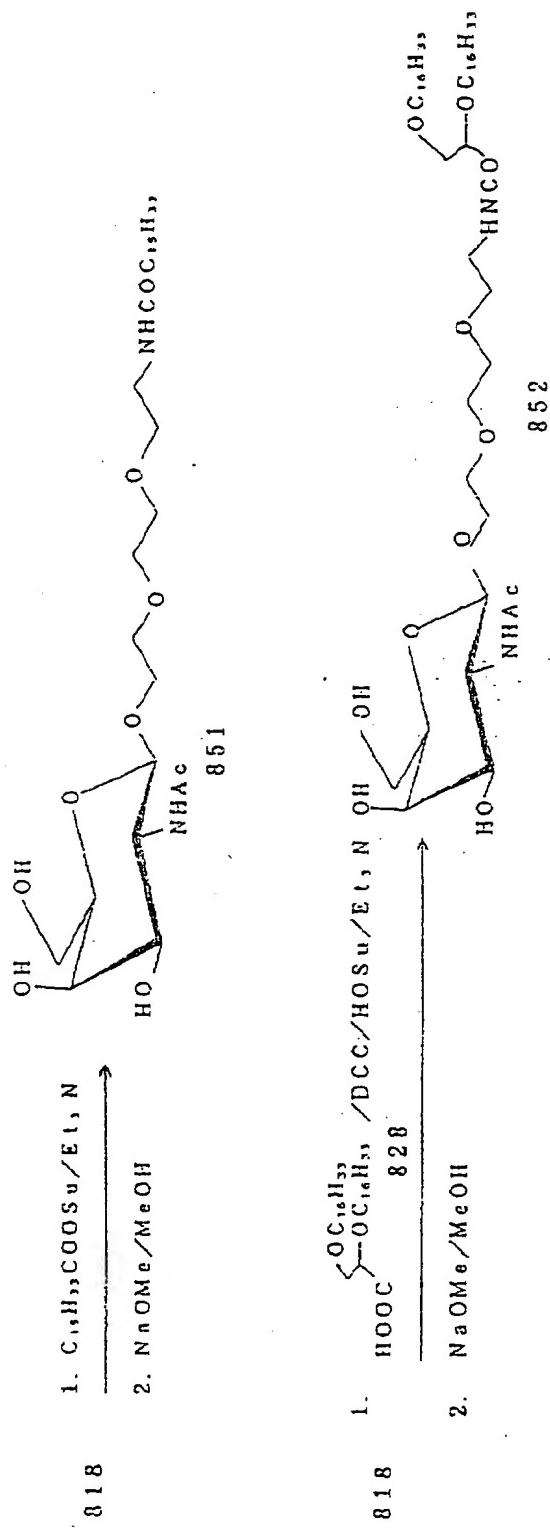


【図8 i】

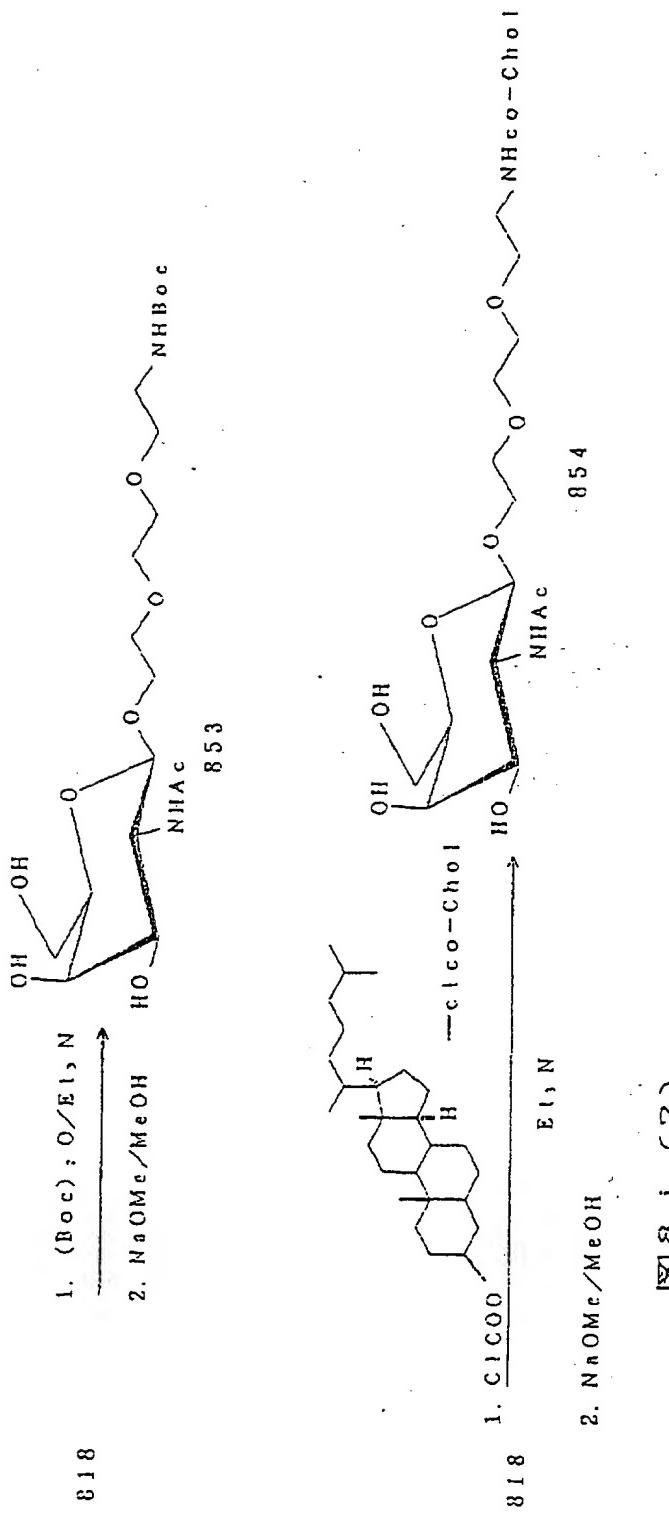


【図8 i】

【図8 j (1)】



[図8 j (2)]



【図8 k】

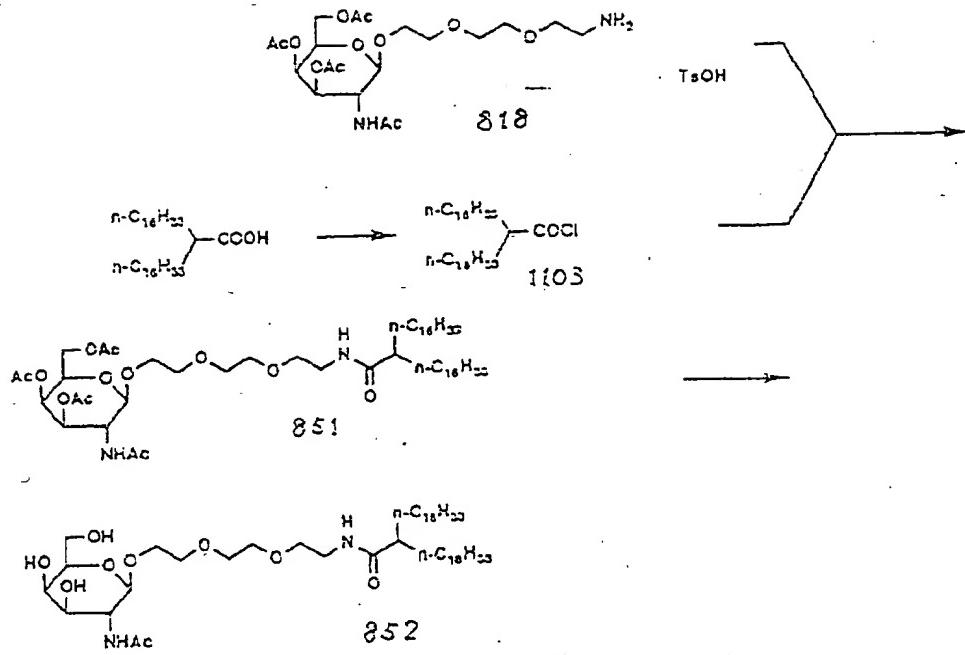
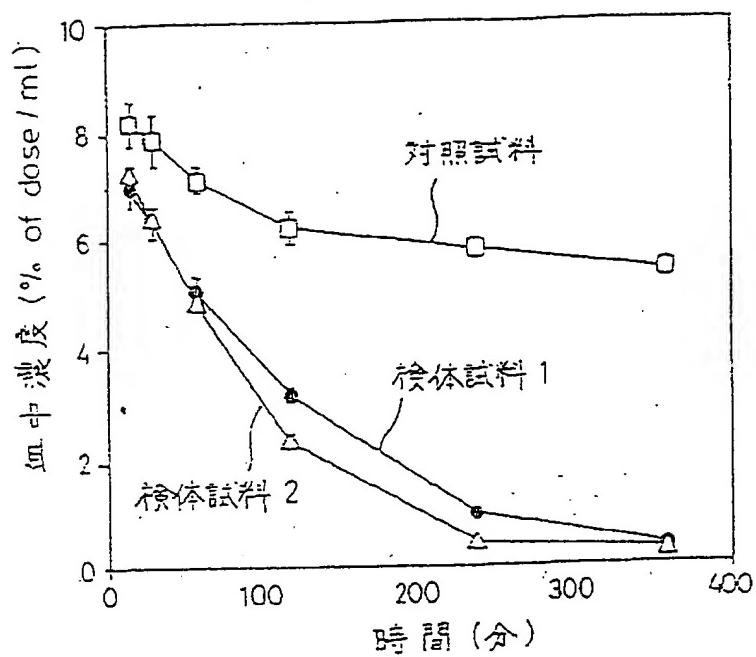


図8 k

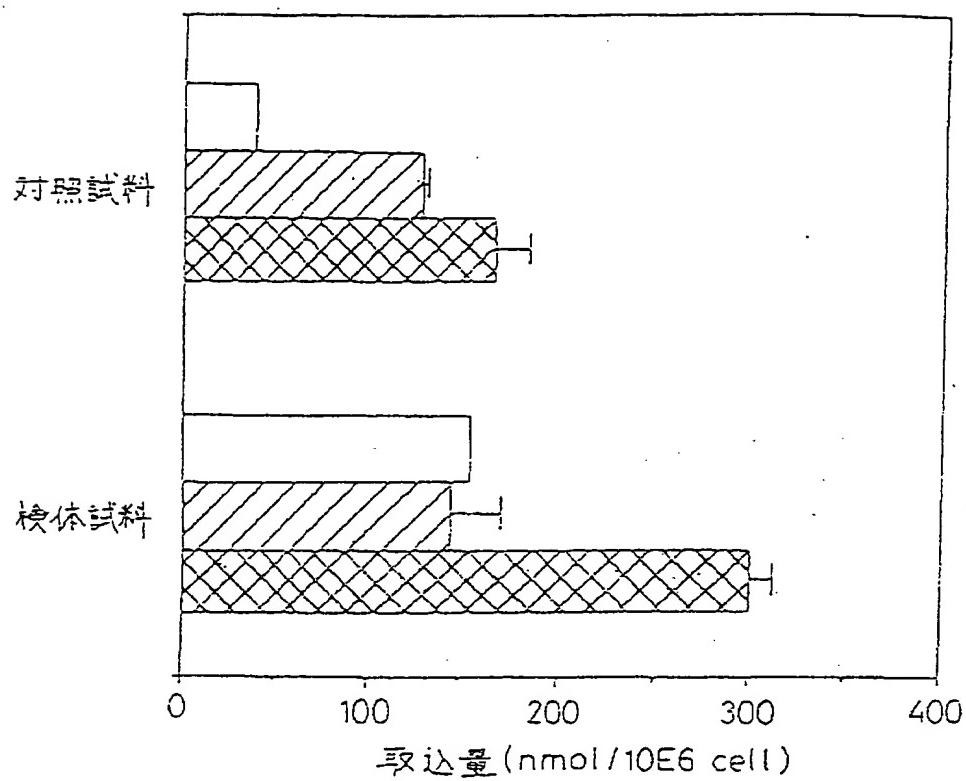
【図9a】

図 9 a



【図9c】

図 9 c



[図 10a]

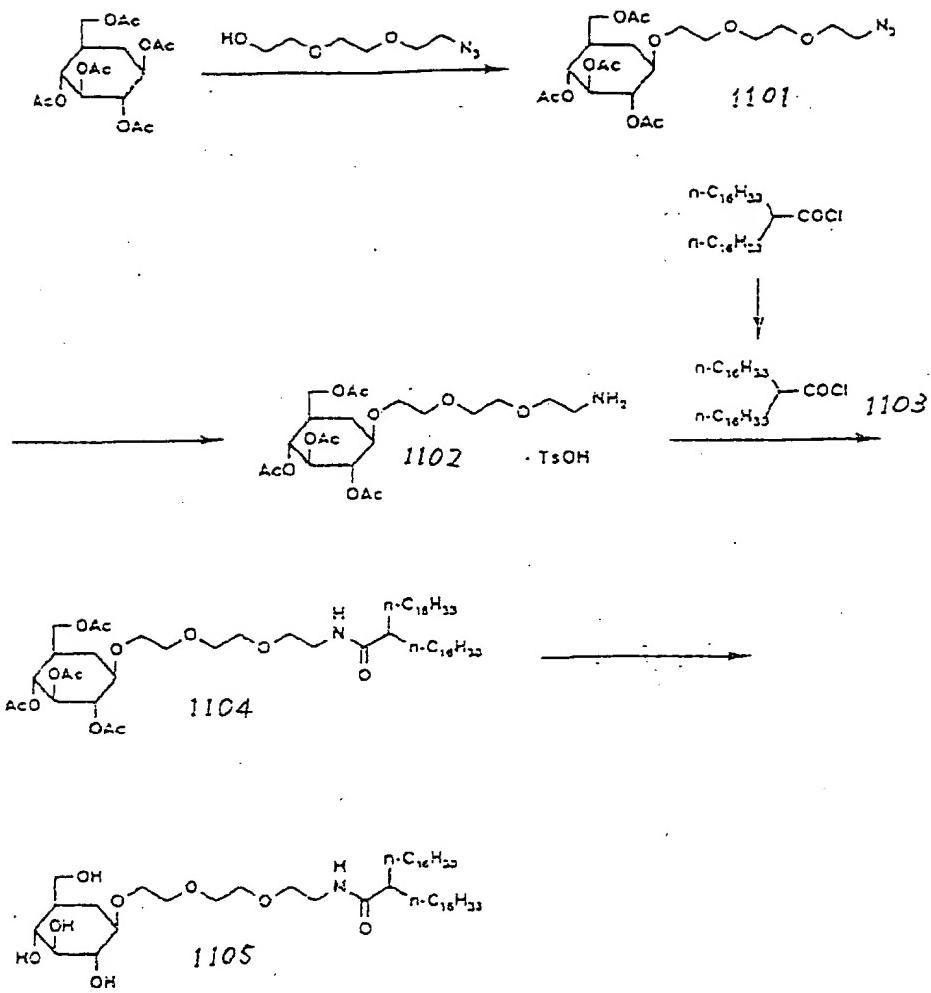


图 10a

【図11】

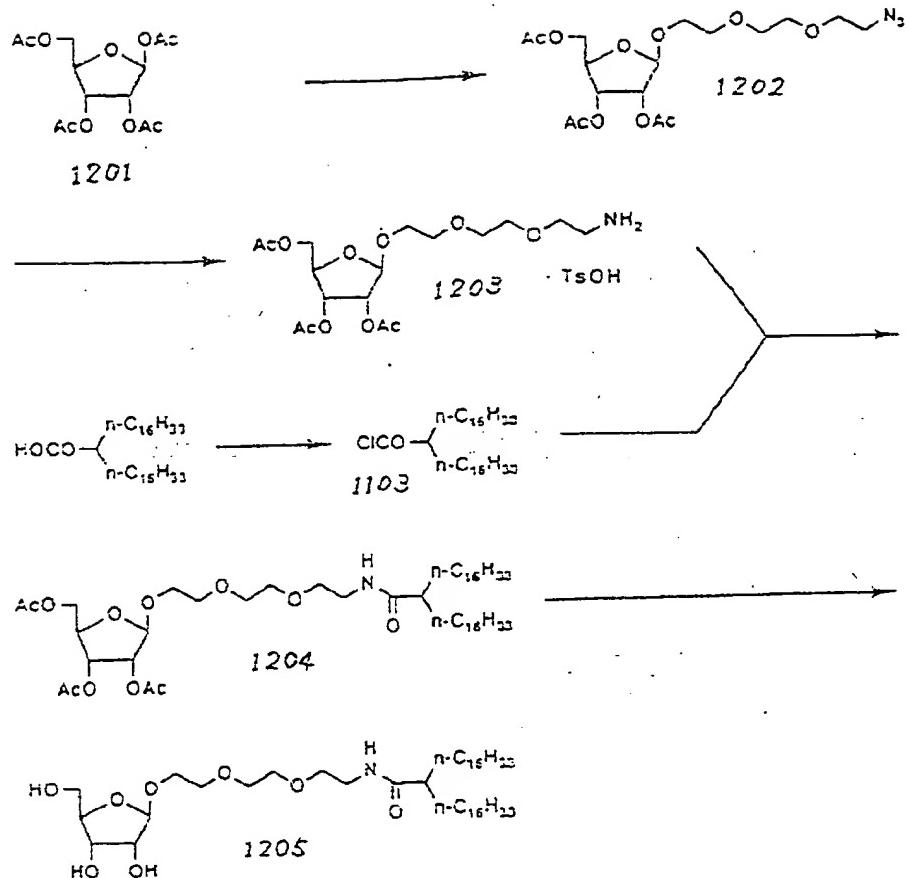


図11

フロントページの続き

(51) Int. Cl. 5	識別記号	府内整理番号	F I	技術表示箇所
C 0 7 K 9/00		7306-4H		
(72) 発明者 山内 仁史			(72) 発明者 佐々木 淳	
東京都葛飾区奥戸2-32-12			茨城県つくば市春日4-19-13 エーザイ	
(72) 発明者 渡辺 宏			紫山寮307	
千葉県松戸市新松戸7-131 セブンピア			(72) 発明者 村橋 直一	
301			茨城県北相馬郡守谷町松前台7-2-4	
(72) 発明者 田中 敦			(72) 発明者 青野 勝利	
茨城県つくば市二の宮2-5-16			奈良県奈良市学園朝日元町2-529-4	
			エクセルハイツB-308	
			(72) 発明者 森川 安理	
			静岡県富士市鮫島390-6 田子ノ浦ベイ	
			ビア2-305	